

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. P. Falkai

**Akute Wirksamkeit und Verträglichkeit der transkraniellen
Gleichstromstimulation (tDCS) zur Augmentation einer kognitiven
Verhaltenstherapie in der Behandlung der Tabakabhängigkeit:
eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Pilotstudie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anna Zeren, geb. Bomhard

aus Günzburg

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Frank Padberg
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Markus Backmund
Mitbetreuung durch den	Prof. Dr. Walter Zieglgänsburger
promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Tobias Rüther
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	23.07.2020

Für Markus, Maximilian und Benjamin

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in: s. Anhang

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	Tabakgebrauch und Tabakabhängigkeit.....	5
1.1.1	Begriffsdefinitionen.....	5
1.1.2	Epidemiologie.....	5
1.1.3	Ätiologie.....	8
1.1.4	Diagnostik.....	12
1.1.5	Klinik und Folgen des Tabakgebrauchs.....	13
1.1.6	Therapie der Tabakabhängigkeit.....	17
1.2	Transkranielle Gleichstromstimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex.....	23
1.2.1	Der präfrontale Kortex.....	23
1.2.2	Wirkmechanismus der tDCS.....	24
1.2.3	Stimulationsparameter – State of the Art.....	25
1.2.4	Sicherheit und Nebenwirkungen.....	25
1.2.5	Therapeutische Anwendungsgebiete in Studien.....	26
1.3	tDCS und verhaltenstherapeutische Interventionen in der Tabakentwöhnung.....	30
1.4	Hypothesen.....	31
2	Material und Methoden.....	32
2.1	Studiendesign.....	32
2.2	Ethikvotum.....	32
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
2.4	Auswahlverfahren.....	33
2.5	Studienpopulation.....	34
2.6	Klinische Tests.....	36
2.7	Studienablauf.....	40
2.8	Durchführung der Versuche.....	41
2.9	Finanzierung der Kurse/Studie.....	45
2.10	Studienabbruch und fehlende Werte.....	45
2.11	Statistische Auswertung.....	46
3	Ergebnisse.....	48
3.1	Studienpopulation.....	48
3.1.1	Demographische Daten.....	48
3.1.2	Anamnese des Rauchverhaltens.....	48
3.1.3	FTND.....	50
3.2	Hypothese 1: tDCS-Effekte auf die kurzfristige Abstinenz.....	51

3.2.1	Intention-to-Treat-Analyse.....	51
3.2.2	Per-Protokoll-Analyse.....	52
3.3	Hypothese 2: tDCS-Effekte auf das Craving.....	57
3.3.1	Effekte über die Zeit und Gruppenzugehörigkeit.....	57
3.3.2	Effekte über die Zeit und Geschlecht.....	63
3.3.3	Effekte über die Zeit und Bildungsgrad.....	65
3.3.4	Effekte über die Zeit und Beziehungsstatus.....	68
3.4	Hypothese 3: Somatische Begleitphänomene von anodaler tDCS und Scheinstimulation.....	72
3.4.1	Betrachtung der Intensität somatosensorischer Begleitphänomene.....	72
3.4.2	Betrachtung der Häufigkeit von Nebenwirkungen.....	75
3.5	Hypothese 4: tDCS als Tool in Doppelblindstudien.....	77
4	Diskussion.....	78
4.1	Methodendiskussion.....	78
4.1.1	Rekrutierungsverfahren.....	78
4.1.2	Stimulationsparameter.....	79
4.1.3	Studiendesign.....	80
4.1.4	Operationalisierung mittels Fragebögen.....	81
4.1.5	Biologische Marker.....	82
4.2	Ergebnisdiskussion.....	84
4.2.1	Diskussion: Hypothesen 1 + 2 – tDCS-Effekte auf kurzfristige Abstinenz und Craving	84
4.2.2	Diskussion: Hypothese 3 – Somatische Begleitphänomene von tDCS.....	89
4.2.3	Diskussion: Hypothese 4 - tDCS als Tool in Doppelblindstudien.....	93
4.2.4	Ausblick.....	95
5	Zusammenfassung.....	96
6	Anhang.....	98
6.1	Anhang 1 Zeitungsanzeige für die Akquise.....	98
6.2	Anhang 2 Telefon-Fragebogen.....	99
6.3	Anhang 3 Patienteninformation und Einverständniserklärung.....	100
6.4	Anhang 4 Edinburgh Handedness Test.....	107
6.5	Anhang 5 Probandenmerkmale.....	108
6.6	Anhang 6 Fragebogen zum Rauchverhalten inklusive FTND.....	114

6.7	Anhang 7 Questionnaire on Smoking Urges – German.....	117
6.8	Anhang 8 Comfort Rating Questionnaire.....	119
6.9	Anhang 9 Übersicht über gängige Kontrazeptionsmethoden mit Pearl-Index.....	123
6.10	Anhang 10 Schlüsselempfehlungen zur Arzneimittelanwendung bei Entzug und Rückfallprophylaxe.....	124
7	Abkürzungsverzeichnis.....	125
8	Abbildungsverzeichnis.....	127
9	Tabellenverzeichnis.....	129
10	Dank.....	130
11	Lebenslauf.....	131
12	Publikationen.....	132
13	Literaturverzeichnis.....	134
14	Eidesstattliche Erklärung.....	144

1 Einleitung

Nichtraucherschutz, „Schockerbilder“ auf Zigarettenpackungen, Rauchen erst ab 18 Jahren, Werbeverbote. Das sind einige große gesundheitspolitisch diskutierte Themen der letzten Jahre. Das Thema Tabakabhängigkeit und Tabakentwöhnung hat große gesellschaftliche sowie politische Relevanz. Annähernd drei Viertel der abhängigen Raucher versuchen zumindest einmal in ihrem Leben, den Konsum zu beenden oder zu reduzieren (Schumann et al. 2000). Die langfristig erfolgreiche Heilung von der Tabakabhängigkeit ist daher zunehmend Gegenstand wissenschaftlicher Forschungsprojekte.

Die vorliegende Arbeit ging der Frage der Anwendung und Wirksamkeit von transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) in der Therapie der Tabakabhängigkeit nach. Sie beschäftigt sich vorrangig mit der Frage nach Effekten auf die kurz- bis mittelfristige Abstinenzrate und auf das Craving im Rahmen verhaltenstherapeutischer Gruppeninterventionen mit gemeinschaftlichem Rauchstopp. Zusätzlich Gegenstand der Betrachtung sind das Nebenwirkungsprofil der tDCS, die Evaluation von tDCS in verblindetem Studiendesign sowie tDCS im gruppentherapeutischen Setting.

Im Folgenden wird zunächst ein Überblick über Definition, Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie von Tabakgebrauch und Tabakabhängigkeit gegeben. Es folgen erläuternde Kapitel zur Physiologie, Funktionsweise, Anwendung, zu den Vor- und Nachteilen sowie zu Sicherheitsaspekten und zum Stand der Wissenschaft bezüglich der transkraniellen Gleichstromstimulation. Anschließend werden Material und Methoden beschrieben und die Ergebnisse vorgestellt und diskutiert. Abschließend runden ein Ausblick sowie die Zusammenfassung der Ergebnisse diese Arbeit ab.

1.1 Tabakgebrauch und Tabakabhängigkeit

1.1.1 Begriffsdefinitionen

Tabakgebrauch, also das Konsumieren von Zigaretten, Kautabak, Zigarren und anderen Tabakprodukten, geht langfristig immer mit physischen und/oder psychischen Schäden an der Gesundheit einher und wird dann als „schädlicher Gebrauch“ (ICD-10 F17.1) bezeichnet (Dilling 2014).

Die Diagnose Tabakabhängigkeit (F17.2 Abhängigkeitssyndrom) wird entweder mittels ICD-10 (Internationale Klassifikation Psychischer Störungen) (Dilling 2014) oder anhand des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen DSM-IV (Sass & Houben 1998) gestellt. In letzterem Klassifikationssystem wird von Nikotinabhängigkeit gesprochen.

In der Literatur finden sich oftmals uneinheitlich beide Begriffe, wenn von abhängigem Rauchen als eigenständiger Erkrankung gesprochen wird. Da eine Abhängigkeit erzeugende Wirkung von den zahlreichen weiteren in Tabak enthaltenen Stoffen nicht auszuschließen ist und Nikotinabhängigkeit bisher ohne den Konsum von Tabakprodukten kaum vorkommt, wird in dieser Arbeit im Folgenden von Tabakabhängigkeit gesprochen.

1.1.2 Epidemiologie

Tabak ist die am weitesten verbreitete Droge. Circa 15 Milliarden Zigaretten werden täglich weltweit konsumiert. An den Folgen des regelmäßigen Tabakkonsums sterben mehr als 5,1 Millionen Menschen pro Jahr (Hoch & Kröger 2011).

In Deutschland werden in regelmäßigen Abständen repräsentative Befragungen der Bevölkerung durchgeführt, beispielsweise durch das Statistische Bundesamt oder die Statistischen Landesämter sowie das Robert-Koch-Institut. Dabei werden auch Krankheitsrisiken wie Rauchgewohnheiten erfragt. Nach Altersgruppen und Geschlechterverteilung werden die Daten statistisch ausgewertet. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes fasst die Daten systematisch zusammen und macht sie der Öffentlichkeit zugänglich.

Die Ergebnisse des aktuellsten Mikrozensus aus dem Jahr 2013 zu den Rauchgewohnheiten in der BRD sprechen eine deutliche Sprache: Betrachtet wurden Personen von 15 Jahren oder älter. Hierbei zeigte sich, dass 24,5% der Befragten zu den Rauchern zählten (29% der Männer, 20,3% der Frauen), wovon 3,6% gelegentlich rauchen (m: 3,9%, w: 3,2%) und 20,9% täglich (m: 25,1%,

w: 17,1%). 2,4% der regelmäßigen Raucher wurden als starke Raucher erfasst mit einem Konsum von mehr als 20 Zigaretten am Tag, davon waren 3,5% männlich und 1,3% weiblich.

Am stärksten verbreitet ist das Rauchen im jungen und mittleren Erwachsenenalter. Die höchste Prävalenz war in der Gruppe der 25- bis 29-Jährigen zu erheben mit 36,2%, wobei der größte Anteil der starken Raucher in den Gruppen 45-49 Jahre und 50-54 Jahre zu finden war mit je 4,1%.

Nie geraucht haben 56,2% der deutschen Bürger über dem 15. Lebensjahr, demnach sind 19,3% der Nichtraucher in 2013 ehemalige Raucher.

Betrachtet man die Entwicklung des Rauchverhaltens über die Zeit, zeigt sich zum einen, dass der Anteil an Rauchern in der Bevölkerung der BRD zwischen 1992-2013 kontinuierlich gesunken ist. Dennoch sind noch immer fast ein Viertel der über 15-jährigen Personen Raucher (Abb. 1.1).

Mikrozensus Raucher in der BRD 1992-2013

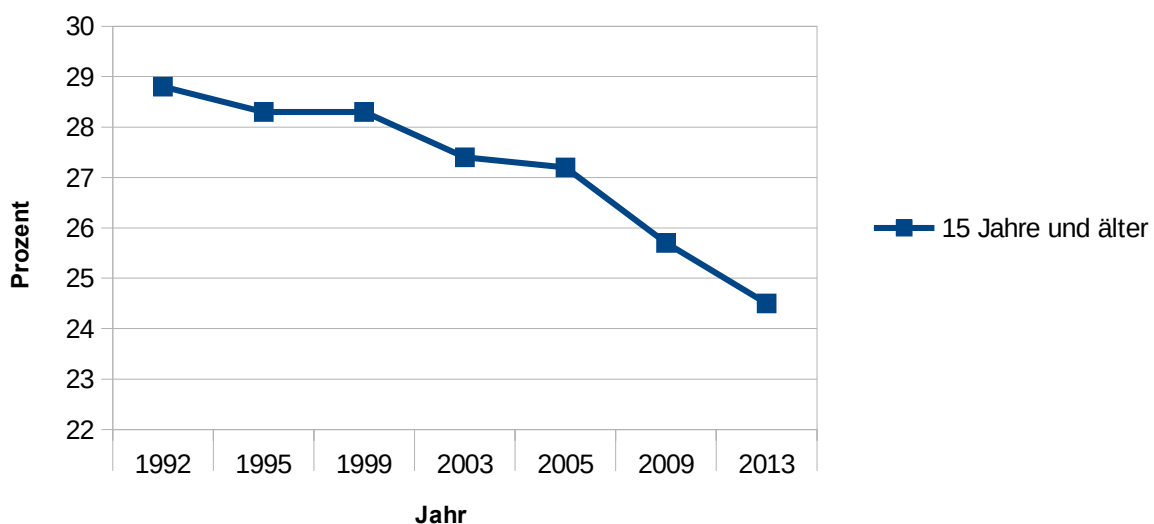


Abbildung 1.1: Mikrozensus 2013: Raucher in der BRD 1992-2013

Im Jahr 2014 wurden jeden Tag im Schnitt 218 Millionen Zigaretten konsumiert, 2012 waren es noch 225 Millionen (Statistisches Bundesamt). Das durchschnittliche Pensum an täglich konsumierten Zigaretten pro Raucher liegt bei 14,7 Stück (OECD Health Data, 2009).

Es wird geschätzt, dass mindestens 50% der Raucher als abhängig diagnostiziert werden (Breslau et al. 2001; Hoch et al. 2004).

Die Weichen für das spätere Gesundheitsverhalten werden im Kindes- und Jugendalter gestellt. Laut den Ergebnissen der KIGGS-Studie des RKI (Lampert & Kuntz 2014) liegt das Durchschnittsalter beim ersten Tabakkontakt bei 15 Jahren (m: 15,1, w: 15,0). Befragt wurden hier 17-Jährige, die angaben, mindestens einmal pro Woche zu rauchen. Das bedeutet ein späteres Einstiegsalter im Vergleich zu der Basiserhebung (KIGGS 2003-2006), dort lag das durchschnittliche Alter bei dem ersten Zug an einer Zigarette bei 14,2 Jahren. Jugendliche zwischen 14 und 17 Jahren, die das erste Mal in Kontakt mit Tabakrauch kommen, werden später häufiger regelmäßiges, abhängiges Rauchverhalten entwickeln als Über-17-Jährige (Breslau et al.) Damit steigt die Wahrscheinlichkeit für das über Jahre fortgesetzte Rauchen und das Auftreten von Tabakrauch assoziierten Folgeerkrankungen.

Es rauchen mehr Männer als Frauen. Zu Beginn des letzten Jahrhunderts klafften die Geschlechter noch weit auseinander. In der Kohorte der zwischen 1920-1925 Geborenen haben 20% der Frauen das Rauchen begonnen. Demgegenüber stehen 78% männliche „Jemals-Raucher“. Inzwischen habe sich die Geschlechter im Zuge des gesellschaftlichen Wandels angeglichen: Von den Personen, die zwischen 1976 und 1980 geboren wurden und jemals rauchten, waren 54% Männer und 49% Frauen (Schulze & Lampert 2006).

Die Gruppe der Raucher unterscheidet sich hinsichtlich des sozioökonomischen Status, das heißt bezüglich Schulausbildung, Beruf, Einkommen und Arbeitslosigkeit. Prinzipiell kann man sagen, dass bei geringem sozioökonomischen Status die Raucherprävalenz höher ist. Insbesondere bei männlichen Rauchern und bezüglich des starken Rauchens ist die Prävalenz bei niedrigem Sozialstatus deutlich erhöht gegenüber hohem gesellschaftlichen Status (Lampert et al. 2013).

Ebenfalls signifikanten Einfluss auf die Raucherprävalenz hat der Familienstand. Relativ hohe Raucheranteile haben die Gruppen der Geschiedenen mit 41%, der getrennt Lebenden (49%) sowie der in einer festen Partnerschaft lebenden Personen (41%). Vergleichsweise niedrig ist die Quote der rauchenden Personen bei den Verheirateten (28%) sowie bei verwitwetem Status (27%) (Schulze & Lampert 2006).

Betrachtet man die Merkmale Geschlecht, sozioökonomischer Status und Familienstand in zusammengefassten Gruppen, zeigen sich deutlich Personenkreise mit extrem hoher Prävalenz. Als Hochrisikogruppe kann man daher beispielsweise die Gruppe der ledigen Hauptschulabsolventen im Alter von 20-29 Jahren betrachten, die fünfmal häufiger Raucher sind

als eine Niedrigrisikogruppe wie verheiratete Personen mit Abitur im Alter von 60-69 Jahren (Schulze & Lampert 2006).

Pro Jahr versuchen 20-30 % der Raucher das Rauchen einzustellen (Wenig et al. 2013). Im Schnitt benötigt der Raucher im Laufe seiner „Raucherkarriere“ fünf bis sieben Versuche, das Rauchen aufzugeben (Hughes 1992), in nur 3-7 % der Fälle ist der einzelne Versuch erfolgreich. Meistens wird auf die Verwendung von Hilfsmitteln verzichtet und von einem Tag auf den anderen das Rauchen eingestellt. 95% dieser Versuche sind erfolglos. Lediglich eine Minderheit greift zu Hilfsmitteln wie Nikotinersatzpräparaten, Medikamenten (Bupropion, Vareniclin) oder psychologischen bzw. psychotherapeutischen Angeboten.

Die Gründe für das Scheitern sind Stress, ambivalente Gefühle, Craving, mangelnde Motivation, Gelegenheit und Entzugserscheinungen.

Ein Ehemals-Raucher ist lebenslang rückfallgefährdet, auch wenn die Rückfallwahrscheinlichkeit mit zunehmender Dauer der Abstinenz steigt. Für diese „Nikotinsensitivität“ sind Strukturveränderungen in der Neuroanatomie verantwortlich.

1.1.3 Ätiologie

Um die Tabakabhängigkeit effektiv heilen zu können, sind profunde Kenntnisse über die Gründe für den Beginn des Tabakkonsums, den regelmäßigen Konsum, das Aufrechterhalten trotz gesundheitsschädlicher Wirkung und die Auslöser und Beweggründe für die Beendigung und Abstinenz vonnöten. Die Ätiologie der Tabakabhängigkeit wird multifaktoriell erklärt und liegt sowohl auf der physiologisch-pharmakologischen als auch der psychischer Ebene begründet.

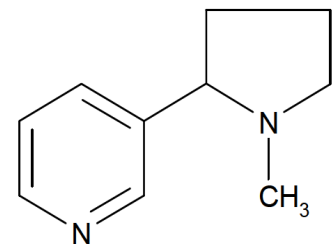


Abbildung 1.2: Strukturformel Nikotin

Physiologische Grundlage – Nikotin und seine Wirkung

Der neurophysiologisch relevante, Sucht erzeugende Stoff ist Nikotin (Abb. 1.2 Heling 2009). Zigaretten ohne Nikotin erzeugen keine Sucht (Benowitz 2008). Die Wirkung des Nikotins im Körper ist vielfältig. Einen Eindruck liefert die Abbildung 1.3 (Tabakatlas 2015).

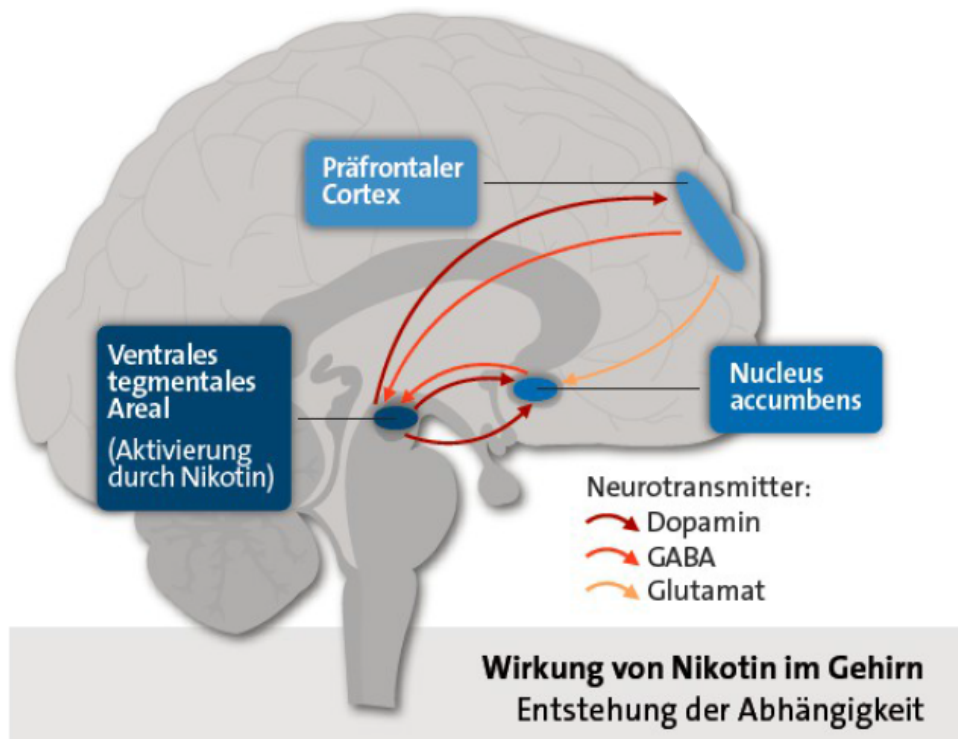


Abbildung 1.3: Stimulation Sucht-relevanter Hirnbereiche durch Nikotin

Über den inhalierten Zigarettenrauch erreicht Nikotin innerhalb von wenigen Sekunden das Gehirn und bindet hier an nikotinerge Azetylcholinrezeptoren. Diese Rezeptoren sind Ionenkanäle für Natrium und Kalzium. Durch die Bindung des Liganden öffnen sich die Kanäle, die Ionenströme führen zu Depolarisation und zur sekundären Ausschüttung weiterer Neurotransmitter (Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin, β -Endorphin, Glutamat). Vor allem das mesolimbische System, das Striatum und der präfrontale Kortex sind als relevante anatomisch-funktionelle Strukturen identifiziert worden. Dopaminerge Neurone im ventralen Tegmentum und dem Nucleus accumbens werden durch den Neurotransmitter Glutamat erregt, durch den Einfluss von GABA inhibiert und sind für Nikotin sensibel. Die Bindung von Nikotin führt also über zwei Wege, die eigene agonistische Wirkung und die modulatorische Wirkung von Glutamat und GABA, zu einem erhöhten Dopaminspiegel. Versuche an Ratten haben zeigen können, dass ein dysfunktionales Dopaminsystem vor Nikotinabhängigkeit schützt. Ein hoher Dopaminspiegel bewirkt ein Wohlgefühl - es entsteht ein zwingendes Verlangen, Nikotin zu konsumieren. Effekte weiterer Neurotransmitter sind Abb. 1.4 (Tabakatlas 2015) und Abb. 1.5 (Tabakatlas 2015) zu entnehmen.

Der durchschnittliche tägliche Konsum eines Rauchers liegt bei 20 Zigaretten, das entspricht etwa 20 bis 40 mg Nikotin (Cinciripini et al. 1997). Die Aufnahme relevanter Mengen an Nikotin über

einen längeren Zeitraum führt zur Modulation von Gehirn- und Körperfunktionen (Abb 1.4). Die Eigenschaft der Langzeitpotenzierung von Nikotin (kurze Exposition führt schon zu langfristigen Folgen im Belohnungssystem) und die Hoch-Regulation der nikotinergeren Azetylcholin-Rezeptoren verstärkt diesen Effekt zusätzlich. Veränderungen in der Neuroplastizität sind wahrscheinlich eine der Ursachen für Suchtdruck und Rückfallgefahr – auch nach Jahren der Abstinenz.



Abbildung 1.4: Wirkung von Nikotin im Gehirn (dkfz)

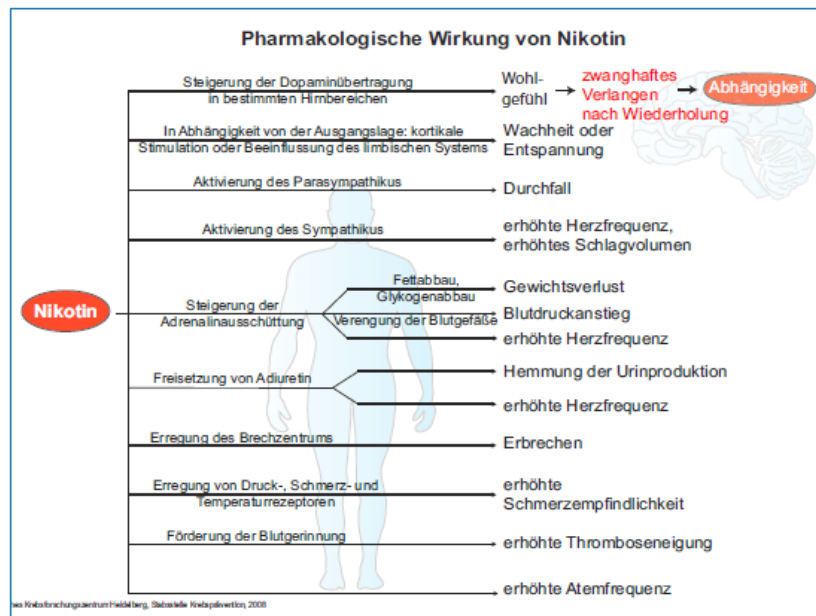


Abbildung 1.5: Pharmakologische Wirkung von Nikotin (dkfz)

Die Metabolisierung erfolgt vor allem über das hepatische CYP-Enzymsystem (CYP2A6) zu Cotinin, einem rein endogenen Abbauprodukt, das als biologischer Marker für die Quantifizierung von Nikotinexposition genutzt werden kann (Benowitz 2008). Einen meist geringeren Anteil an der Metabolisierung hat die Glukuronidierung in der Leber über UDP-Glukuronyltransferasen. Die Halbwertszeit von Nikotin beträgt circa zwei Stunden.

Neuere Studien fanden individuelle Unterschiede in der Clearance von Nikotin, abhängig von genetischen Faktoren, hormonellem Status (Geschlecht) und ethnischen Faktoren (Benowitz 2008). Offenbar korreliert ein genetisch bedingter langsamer Nikotinmetabolismus mit einem geringeren Level an Tabakabhängigkeit. Das legt den Schluss nahe, dass bestimmte Faktoren eine genetische Prädisposition für die Entwicklung einer Tabakabhängigkeit darstellen, beispielsweise Gene für spezielle Subtypen von nikotinergen Azetylcholinrezeptoren oder Gene, die die individuelle Neuroplastizität beeinflussen (Benowitz 2008).

Die zweite Säule der Sucht – der psychologische Aspekt

Der soziale Lerntheorie zufolge entsteht durch Lernen am Modell und Nachahmung (Bandura 1971), operanter Konditionierung (Skinner 1938) und klassischer Konditionierung (Pavlov & Gantt 1928) ein stabiler Lernprozess (Mowrer 1980). Die psychische Abhängigkeit von Tabakprodukten ist durch fortgesetzten Konsum erlerntes Verhalten. Gerade da mit dem Tabakkonsum in zumeist jugendlichem Alter begonnen wird, können sich sehr solide Lernmuster manifestieren. Die in der „Experimentierphase“ vorrangigen zumeist sozialen Beweggründe für den Konsum (Zugehörigkeit,

Freude am Ausprobieren, Neugierde) treten dann zunehmend in den Hintergrund. Es werden die anregenden Effekte der Zigarette erfahren.

Die bereits erwähnten dopaminergen Bahnen beeinflussen über den präfrontalen Kortex Lernprozesse, Wahrnehmung und Aufmerksamkeit, sodass über die Zeit gefestigte Assoziationen entstehen. Allein durch Auftreten von Schlüsselreizen (engl. 'cues'), die mit dem Rauchen in Verbindung gebracht werden, wie beispielsweise einer Tasse Kaffee oder einem alkoholischen Getränk, entsteht das Verlangen nach einer Zigarette. Diese gefestigten Verhaltensmuster machen es dem Raucher so schwer, den Konsum einzustellen, da komplexe Lernprozesse aufgelöst und durch neues Verhalten ersetzt werden müssen.

Zudem kommen negative Verstärker hinzu, wie das Vermeiden von Entzugssymptomen und negativer Affekte (Eissenberg 2004). Als positiver Verstärker fungiert der anregende Effekt der Zigarette. Vor allem Raucher, die wenige tägliche Zigaretten konsumieren oder nicht täglich rauchen, sowie Raucher zu Beginn ihrer „Raucherkarriere“ „profitieren“ hiervon.

Das hohe Abhängigkeitspotential von Nikotin führt dann bei Abstinenz oft zu körperlicher Entzugssymptomatik (s. Abschnitt 1.1.5 Klinik und Folgen).

1.1.4 Diagnostik

In Deutschland ist die Diagnosestellung mit ICD-10-Kriterien üblich (s. Tab 1.1). Die Diagnose kann gestellt werden, wenn innerhalb der letzten zwölf Monate mindestens drei der sechs genannten Voraussetzungen erfüllt waren.

Diagnosekriterien Tabakabhängigkeit nach ICD-10-GM F17.2 (Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom)

Mindestens drei Symptome traten in den letzten 12 Monaten auf:

- Starker Wunsch oder Zwang Tabak zu konsumieren
- Eingeschränkte Kontrolle über Beginn, Beendigung und Menge des Konsums
- Entzugserscheinungen bei Reduktion oder Beendigung des Konsums (Schlafstörungen, Nervosität, Gereiztheit, Appetitsteigerung, depressive Verstimmung); Konsum um die Entzugssymptome zu lindern
- Toleranzentwicklung: Um eine gleichbleibende Wirkung zu erzielen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich
- Zunehmende Vernachlässigung anderer Aktivitäten und Interessen zugunsten des Konsums
- Anhaltender Konsum trotz des Nachweises Tabak assoziierter Folgeschäden

Tabelle 1.1: Diagnosekriterien Tabakabhängigkeit nach ICD-10-GM (Dilling 2014)

FTND (Fagerström Test for Nicotine Dependence)

Mittels dieses psychometrischen Tests lässt sich der Schwere der Abhängigkeit charakterisieren (Heatherton et al. 1991). Er erfasst die Quantität der Abhängigkeit und erlaubt eine Vorhersage auf die Wahrscheinlichkeit einer kurz- und langfristigen Abstinenz. Diese Informationen sind im klinischen Alltag bei der Raucherberatung und Therapieplanung hilfreich. Der Test findet sich in dieser Arbeit als Anhang 6 sowie eine nähere Erläuterung zu Durchführung und Interpretation im Teil „Material und Methoden“ (Kapitel 2.6).

Anamnese

Ergänzend von Bedeutung für die Diagnostik ist die Anamnese bezüglich des individuellen Rauchverhaltens. Sie beinhaltet die Dauer und den Umfang des Tabakkonsums, rauchfreie Zeiten, Abstinenzversuche (Zahl, Methode, Gründe des Scheiterns) und Folge- sowie Begleiterkrankungen. Gerade Dauer und Umfang des Konsums liefern wertvolle Informationen. In Form der sogenannten „pack years“ (Zahl der Zigaretten pro Tag multipliziert mit den Raucherjahren) erlaubt eine Aussage über das Risiko für Folgeerkrankungen. Das Vorliegen eines sogenannten Nocturnal Sleep Disturbing Nicotine Craving (NSDNC, nächtliches Rauchen) deutet weiterhin auf das Vorliegen einer starken physischen Tabakabhängigkeit hin (Kröger 2007).

Kohlenmonoxidkonzentration in der Ausatemluft

Mittels der Messung von Kohlenmonoxid in der Ausatemluft kann die Belastung quantifiziert werden. Dies stellt auch ein probates Mittel zur Verifizierung einer Abstinenz dar und wirkt für Aufhörwillige als motivierender Faktor, wenn die Karenz zu schnell sichtbaren Ergebnissen führt. Eine nähere Beschreibung der Methode findet sich in dieser Arbeit im Teil „Material und Methoden“ (Kapitel 2.6).

1.1.5 Klinik und Folgen des Tabakgebrauchs

Abhängigkeit und Entzugssymptome

Wird der regelmäßige Tabakkonsum eingestellt, zeigen sich bei circa 50% der Raucher schon nach wenigen Stunden Entzugssymptome. Die Betroffenen haben ein „eingeeengtes Verhaltensmuster im Umgang mit Tabakprodukten“ sowie den starken Wunsch nach Konsum.

Entzugssymptome sind charakterisiert durch Reizbarkeit, innere Unruhe, Angst, schlechte Stimmung, Depression, Konzentrationsschwierigkeiten, gesteigertem Appetit mit Gewichtszunahme, gastrointestinale Symptome wie beispielsweise Obstipation sowie Verlangen nach Tabak (Craving, Suchtdruck). Sie treten in den ersten Wochen nach Beginn der Karez auf mit einem Maximum in den ersten sieben Tagen und lassen mit der Zeit nach. Nach zwei bis vier Wochen ist die akute Symptomatik im Regelfall abgeebbt (Hughes 2007).

Beim sogenannten *Craving-Syndrom* wird unterschieden zwischen einem allgemeinen Suchtdruck (general craving) und einem durch Schlüsselreize ausgelösten Suchtdruck (cue-induced craving). Der allgemeine Suchtdruck kann über den Tag einen geringfügig fluktuierenden Verlauf zeigen, ist aber prinzipiell als konstant zu charakterisieren. Das durch Schlüsselreize ausgelöste Craving beschreibt ein Verlangen nach Zigaretten, nachdem der (deprivierte) Raucher mit Umweltreizen in Kontakt gekommen ist, die er mit Rauchverhalten in Verbindung bringt. Cue-induced Craving ist beschrieben als schnell einsetzend und intensiv, dafür eher kurz andauernd im Vergleich zu allgemeinem Craving. Allerdings kann das allgemeine Craving beim deprivierten Raucher nach einem Rauchstopp kumulieren und wesentlich höhere Intensität sowie Dauer aufweisen. Dieser Umstand wird als Risikofaktor für einen Rückfall angesehen (Wray et al. 2013).

Aktuell werden zudem interindividuelle Cravingmuster wissenschaftlich erforscht. Es gibt Hinweise, dass nicht jeder deprivierte Raucher mit dem selben Muster und der selben Intensität auf Abstinenz bzw. Schlüsselreize reagiert.

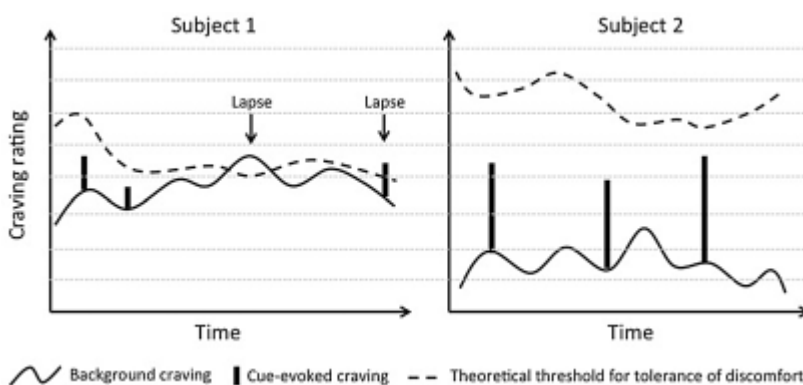


Abbildung 1.6: Interindividuelle Suchtdruckmuster n. McRobbie und West

In diesem Konzept von Suchtdruck wird der Begriff „peak provoked craving“ (PPC) eingeführt – eine Art „Spitzensuchtdruck“, der sich aber unterschiedlich zusammensetzen kann. Beispielsweise durch ein hohes allgemeines Craving, bei dem die Responsibilität auf Schlüsselreize eher gering ausfällt gegenüber einem niedrigen Level an Background Craving, das aber zusammen mit hohem Ansprechen auf Schlüsselreizexposition zum selben Suchtdruck-Level führen kann. Es ist offensichtlich, dass unterschiedlich Therapiekonzepte hierbei von Vorteil sein können (McRobbie & West 2013).

Tabakrauch assoziierte Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall durch gefäßassoziierte Pathologien, pulmonale Erkrankungen wie COPD, Asthma. Malignome, vor allem Krebserkrankungen des Aerodigestivums und der Lunge, erhöhte Infektanfälligkeit (Influenza, Pneumokokkeninfektion, TBC) sind die typischen Folgen von Tabakabusus. Des weiteren kann es zu reproduktive Erkrankungen wie Infertilität und Spontanabort führen sowie SIDS und Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht begünstigen. Eine erhöhte Insulinresistenz kann aus fortgesetztem Gebrauch entstehen und stellt somit einen Risikofaktor für die Entwicklung von Diabetes mellitus dar (Benowitz 2008). Diese und weitere gesundheitliche Folgen sind in Abb. 1.7 visualisiert (Tabakatlas 2015).

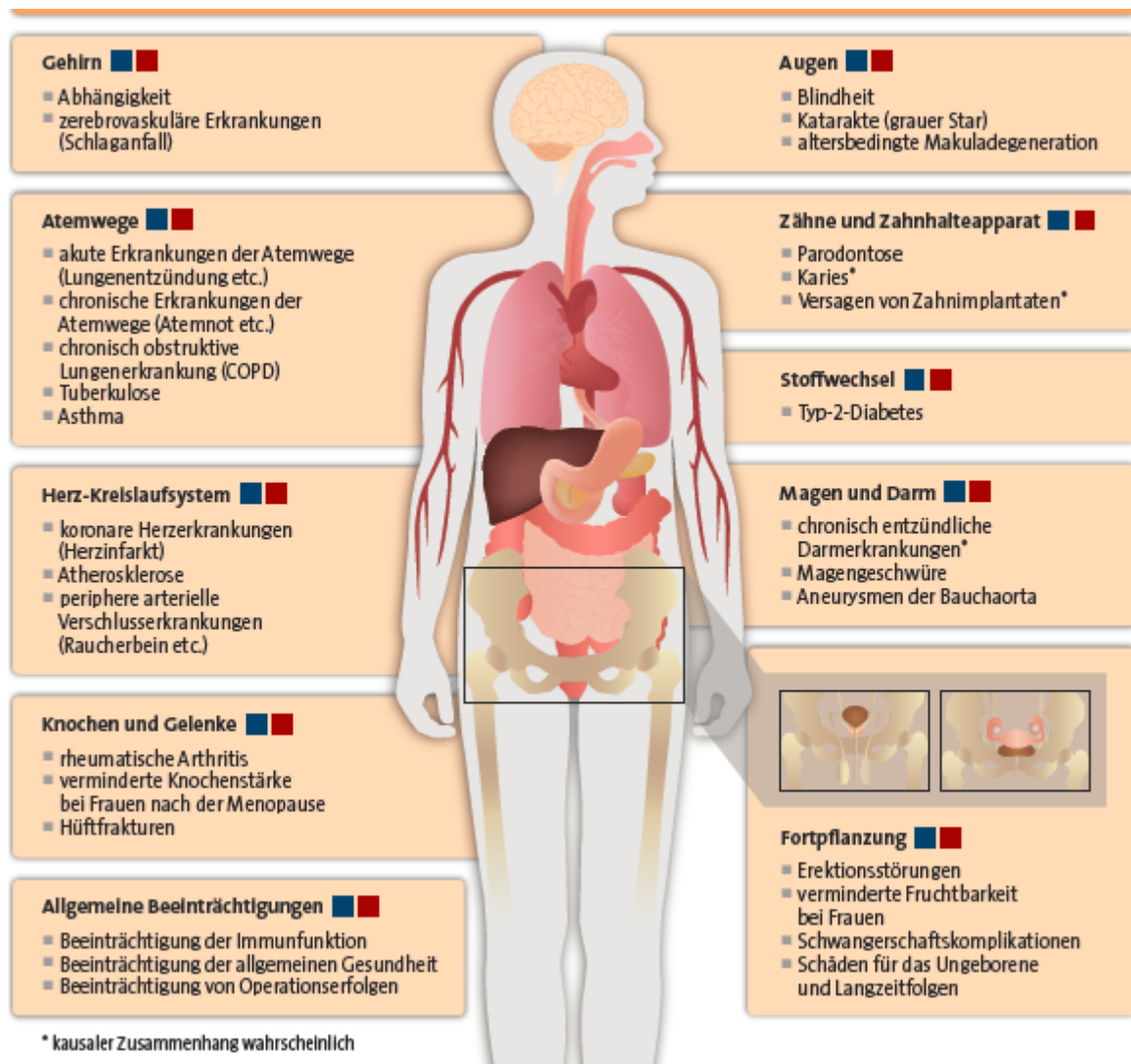


Abbildung 1.7: Tabakkonsum und gesundheitliche Folgen

Mortalität

Die Tabakabhängigkeit ist in der gegenwärtigen Zeit einer der bedeutendsten Gesundheitsfaktoren. Jährlich sterben 5,1 Mio. Raucher (Hoch & Kröger 2011) an den Folgen ihres Konsums. Laut Drogen- und Suchtbericht 2016 sind in Deutschland dem Tabakkonsum und seinen Folgeerkrankungen pro Jahr 100.000 bis 120.000 Todesfälle geschuldet.

Ursächlich sind vorrangig vaskuläre Veränderungen, die in der Folge zu Herzinfarkt, Schlaganfall und peripherer Verschlusskrankheit führen. Aber auch Karzinome der Atemwege sind Folge des fortgesetzten Tabakkonsums.

Die Mortalität langjähriger Raucher zeigt sich vor allem in späteren Lebensjahren. In einer britischen Studie zur Mortalität unter rauchenden Ärzten, die 35 000 Probanden untersuchte, zeigte sich, dass 58% der Raucher das 70. Lebensjahr erreichen im Gegensatz zu nicht rauchenden Studienteilnehmern: Dort waren es 81%. Noch deutlicher zeigte sich der Unterschied in der Mortalität bei Betrachtung der Ärzte im 80. Lebensjahr, welches 59% der Nichtraucher erreichten und nur 26% der Raucher (Doll et al. 2004). Diese Verhältnisse veranschaulicht Abb.

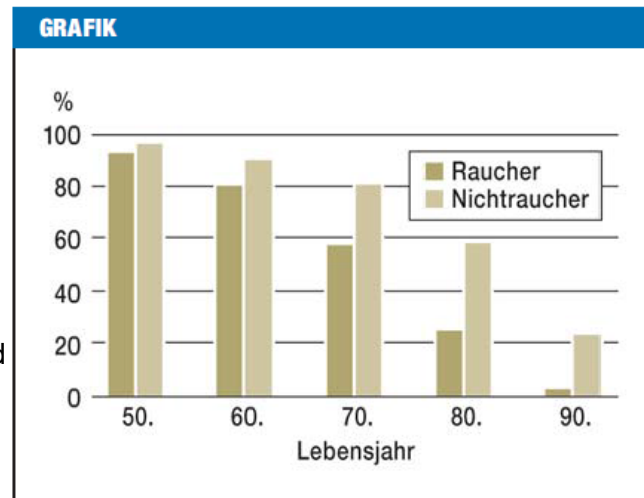


Abbildung 1.8: Mortalität britischer Ärzte

1.8 aus (Batra 2011). Im Schnitt verkürzt fortgesetzter regelmäßiger Tabakkonsum die Lebenszeit um acht Jahre. Bei Rauchern, deren Todesursache auf den Tabakgebrauch direkt zurückzuführen ist, sogar um 16 Jahre (Peto et al. 1996).

1.1.6 Therapie der Tabakabhängigkeit

Eine Standardtherapie der Tabakabhängigkeit gibt es nicht. Ist der Versuch, Abstinenz in Eigenregie zu erreichen, erfolglos, soll professionelle Hilfe in Anspruch genommen werden. Die unterstützenden Angebote von Ärzten, Psychologen, Pädagogen oder sonstigem geschulten Personal sind vielfältig. Zudem ist nicht jeder Raucher gleichsam jedem Angebot zugänglich, sodass die Tabakentwöhnung sicherlich immer eine individuell auf den Patienten abgestimmte Strategie aus bestenfalls einer Kombination aus mehreren Methoden darstellt.

Entwöhnungsmotivation des Konsumenten vorausgesetzt gibt es zahlreiche Methoden, das Rauchen zu reduzieren oder ganz einzustellen. Die Stellungnahme der (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF (Hrsg.) 2015) zu Tabak bedingten Störungen fordert folgende Voraussetzungen für Methoden zur Entwöhnung im klinischen Alltag: wissenschaftlich fundierte Grundlage, Effektivität, langfristige Wirksamkeit mit objektiven Belegen der Abstinenz und Wirtschaftlichkeit. Auf dieser Grundlage gelten am erfolgversprechendsten multimodale Therapien, durch die sowohl physische als auch psychische Abhängigkeit berücksichtigt werden. Die im klinischen Alltag etablierten Methoden werden im Folgenden übersichtlich dargestellt.

Pharmakotherapie

Nach einem aktuellen Cochrane Review (Hartmann-Boyce et al. 2013) sind prinzipiell drei pharmakotherapeutische Optionen vorrangig zu nennen: Nikotinersatztherapeutika (NRT), Vareniclin und Bupropion. Zudem sind Cytisin (partieller Nikotinrezeptor-Antagonist), Clonidin (Antihypertensivum, alpha-2-Adrenozeptor-Agonist) und Nortriptylin (trizyklisches Antidepressivum) anwendbar, allerdings haben diese Medikamente für diese Indikation keine Zulassung in Deutschland und werden hier deshalb nur erwähnt.

Nikotinersatzstoffe

Nikotinersatzstoffe liegen in unterschiedlichen Applikationsformen vor. Sie alle sollen die Nikotin-Entzugssymptome und das Craving des Patienten reduzieren. Somit wird ein Rückfall unwahrscheinlicher bei Abwesenheit von Aufnahme schädigender Stoffen aus dem Tabak. Diese Präparate werden über mehrere Wochen eingenommen. Das Absetzen der Medikation erfolgt ausschleichend. Eine Kombination der Präparate ist möglich und bei schwerer Abhängigkeit bzw. Erfolglosigkeit der Therapieversuche angeraten.

Im Einzelnen verfügbar sind:

Nikotinersatzstoffe
Nikotinpflaster (unterschiedliche Stärke und Systeme)
Nikotinkaugummi (2mg/4 mg, unterschiedliche Geschmackssorten)
Nikotin-Lutschtabletten (1,5mg, 2mg, 4mg)
Nikotin-Inhaler (10 mg)
Nikotin-Nasalspray (zugelassen, nicht im Handel)
Nikotin-Sublingualtabletten (2mg)

Tabelle 1.2: Nikotinersatzstoffe (Batra 2011)

Die Evaluation der Effektivität der NRT zeigte aktuell, dass alle kommerziellen Formen mit einer steigenden Abstinenzrate assoziiert sind und zwar um 50-70%, ungeachtet des Settings (Hartmann-Boyce et al. 2013).

Vareniclin (Champix®)

Als partieller Agonist am $\alpha 4\beta 2$ -nikotinergen Acetylcholinrezeptor führt Vareniclin zu moderater Dopaminfreisetzung aus dem Nucleus accumbens und reduziert somit Craving und Entzugssymptomatik. Vareniclin besetzt zudem als Antagonist von Nikotin am nikotinergen Azetylcholinrezeptor die Bindungsstellen. Dies führt auf Grund der höheren Rezeptoraffinität zu einer kompetitiven Rezeptorblockade, sodass keine Belohnung mehr durch Rauchverhalten

hervorgerufen werden kann. Die Wirksamkeit ist in zahlreichen hochwertigen Studien und Metaanalysen gut belegt. Die Fachgesellschaften empfehlen eine 12-wöchige Therapie (Vareniclin 1mg, 1-0-1) nach einer einwöchigen einschleichenden Titrationsphase. Bei bestehender Abstinenz kann eine weitere 12-wöchige Phase angeschlossen werden. Diese Vorgehensweise erhöht die Abstinenzrate um den Faktor 2,47 (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF (Hrsg.) 2015).

Bupropion (Zyban®)

Bupropion ist ein Antidepressivum. Es wird vermutet, dass das Medikament über eine Wiederaufnahmehemmung von Katecholaminen (steigender Dopamin- und Noradrenalin Spiegel) den Effekt von Nikotin imitiert und somit Entzugssymptome mildert. Zudem wirkt es einer durch den Entzug bedingten depressiven Stimmungslage entgegen und erhöht somit die Aufhörwahrscheinlichkeit. Der genaue Wirkmechanismus ist bisher unklar. Die Wirksamkeit in der Tabakentwöhnung ist gut belegt. Die Fachgesellschaften empfehlen zur Therapie und Rückfallprophylaxe der Tabakabhängigkeit einschleichend bereits vor dem erfolgten Rauchstopp eine Dosierung von bis 300mg/Tag über neun Wochen. Eine Verlängerung der Behandlung um bis zu 45 Wochen kann (off-label) angeboten werden.

Vergleich der pharmakologischen Therapeutika

Cahill et al. beschreiben in einem Review aus 2013 Sicherheit und Effektivität der verschiedenen Therapiemöglichkeiten (Cahill et al. 2013). Die Ergebnisse sind Tabelle 1.3 zu entnehmen. Die Abstinenz war in der Mehrzahl der einbezogenen Studien über 26 bis 52 Wochen beobachtet und mittels biologischer Methoden wie CO-Messung in der Expirationsluft verifiziert worden.

Vergleich	OR
NRT vs. Placebo	1,84 (1,71-1,99)
Kombination aus NRTs vs. Placebo	2,04 (1,25-2,38)
Bupropion vs. Placebo	1,82 (1,6-2,06)
Vareniclin vs. Placebo	2,88 (2,4-3,47)
Kombination aus NRTs vs. Monotherapie NRT	1,34 (1,0-1,8)
Bupropion vs. NRT	0,99 (0,86-1,13)
Vareniclin vs. NRT	1,57 (1,29-1,91)
Vareniclin vs. Kombination aus NRTs	1,06 (0,75-1,48)
Vareniclin vs. Bupropion	1,59 (1,29-1,96)

Tabelle 1.3: Odds Ratio (OR) der gängigen Pharmakotherapeutika (Cahill et al. 2013)

Ein aktuelles Review (2016) aus vier Studien mit insgesamt 1193 Patienten berichtet von signifikant höheren Abstinenzraten bei Kombination von Bupropion und Vareniclin (55.0%)

verglichen mit Vareniclin-Monotherapie (32.1%, $p < 0.001$). Umfangreichere Studien zu Sicherheit und Verträglichkeit einer solchen Therapie werden von den Autoren empfohlen (Vogeler et al. 2016).

Die Schlüsselempfehlungen der Leitlinie zur Tabakentwöhnung findet sich im Addendum dieser Arbeit (Anhang 10).

Psychotherapeutische Intervention in der Tabakentwöhnung

Betrachtet man die Tabakabhängigkeit als eigenständige psychische Erkrankung, sind psychotherapeutische Interventionen und Therapien die adäquate Behandlungsform zur Unterstützung und Heilung des Patienten. Rauchen ist, verhaltenspsychologisch betrachtet, erlerntes Verhalten und ist deshalb therapeutischen Interventionen zugänglich. Es stehen unterschiedliche Formen der professionellen Raucherbehandlung mit wissenschaftlich belegtem Nutzen zur Verfügung.

Sogenannte niederschwellige Interventionsmöglichkeiten sind dazu konzipiert, eine breite Masse an Rauchern zu erreichen und zu einem Rauchstopp zu motivieren. Es seien folgende Schlüsselempfehlungen der S3-Leitlinie 2015 genannt: Kurzberatung (Empfehlungsgrad A), motivierende Gesprächsführung nach Miller und Rollnick (Empfehlungsgrad B), telefonische Beratung (Empfehlungsgrad A), internetbasierte Selbsthilfeprogramme (Empfehlungsgrad B), mobile Selbsthilfeprogramme (Empfehlungsgrad B), Selbsthilfematerialien (Empfehlungsgrad B).

Inhaltlich stehen unterschiedliche Konzepte zur Verfügung: ABC-Ansatz nach McRobbie (Ask, Brief Advice, Cessation) oder beispielsweise die fünf A's nach Fiore bei Abstinenzmotivation (Ask, Advice, Assess, Assist, Arrange) bzw. fünf R's bei fehlender Abstinenzmotivation (Relevance, Risks, Rewards, Roadblocks, Repetition).

Es existieren Schlüsselempfehlungen für verhaltenstherapeutische Gruppeninterventionen (Grad A), verhaltenstherapeutische Einzelinterventionen (Grad A) und Aversionstherapie (Grad B). Für psychodynamische Therapie und Hypnotherapie ist der Empfehlungsgrad unklar. Sie können angeboten werden.

Verhaltenstherapie beinhaltet eine Vielzahl an Konzepten und Behandlungstechniken. Zu nennen sind beispielsweise Verhaltensanalyse, Selbstbeobachtung, Entwicklung von Alternativen, Verhaltensverträge zwischen Therapeut und Klient, kognitive Umstrukturierung, Psychoedukation, Stressbewältigungsstrategien, Rollenspiele, Entspannungsmethoden uvm. Die Anwendbarkeit in einzel- oder gruppentherapeutischem Setting unterscheidet sich nicht.

Das Cochrane-Review von (Stead 2005) hat insgesamt 350 Studien hinsichtlich gruppentherapeutischer Programme zur Raucherentwöhnung ausgewertet. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass Gruppentherapie wirkungsvoller anzusehen ist als Selbsthilfeprogramme. Weitere Belege für die Wirksamkeit von Verhaltenstherapie in der Tabakentwöhnung finden sich bei (Mottillo et al. 2008). Zur Rückfallprophylaxe durch VT existiert bisher keine Evidenz (Agboola et al. 2010).

In Deutschland existieren eine Reihe verhaltenstherapeutischer strukturierter Programme (Rauchfrei, Nichtraucher in 6 Wochen, Das Rauchfrei-Programm), die allerdings oft in ihrer Effektivität bisher nicht untersucht worden sind. Das in dieser Arbeit angewandte Rauchfrei-Programm wird in regelmäßigen Abständen evaluiert. Inhalte und Struktur werden im Materialteil Kapitel 2.8 vorgestellt. Diese Therapiegruppen setzen sich aus zumeist 6 bis 12 Personen zusammen und finden an sechs bis zehn Terminen mit meist 1-wöchigen Abständen statt. In den Jahren 2010 und 2011 wurde die langfristige Abstinenz nach zwölf Monaten ermittelt. Diese lag in beiden Untersuchungsjahren bei über 31% (Gradl 2014). Die Auswertung entsprach einer konservativen Zählung, da alle der Nachbefragung nicht zugänglichen Teilnehmer als Raucher gewertet wurden.

Die höchste wissenschaftlich evaluierte Erfolgsquote hat derzeit die Kombination aus Beratung (mindestens acht Einheiten) mit einer angepassten medikamentösen Unterstützung (Fiore et al. 2008). Die AWMF-Leitlinie gibt einen Algorithmus zur Vorgehensweise an die Hand (Abb. 1.7).

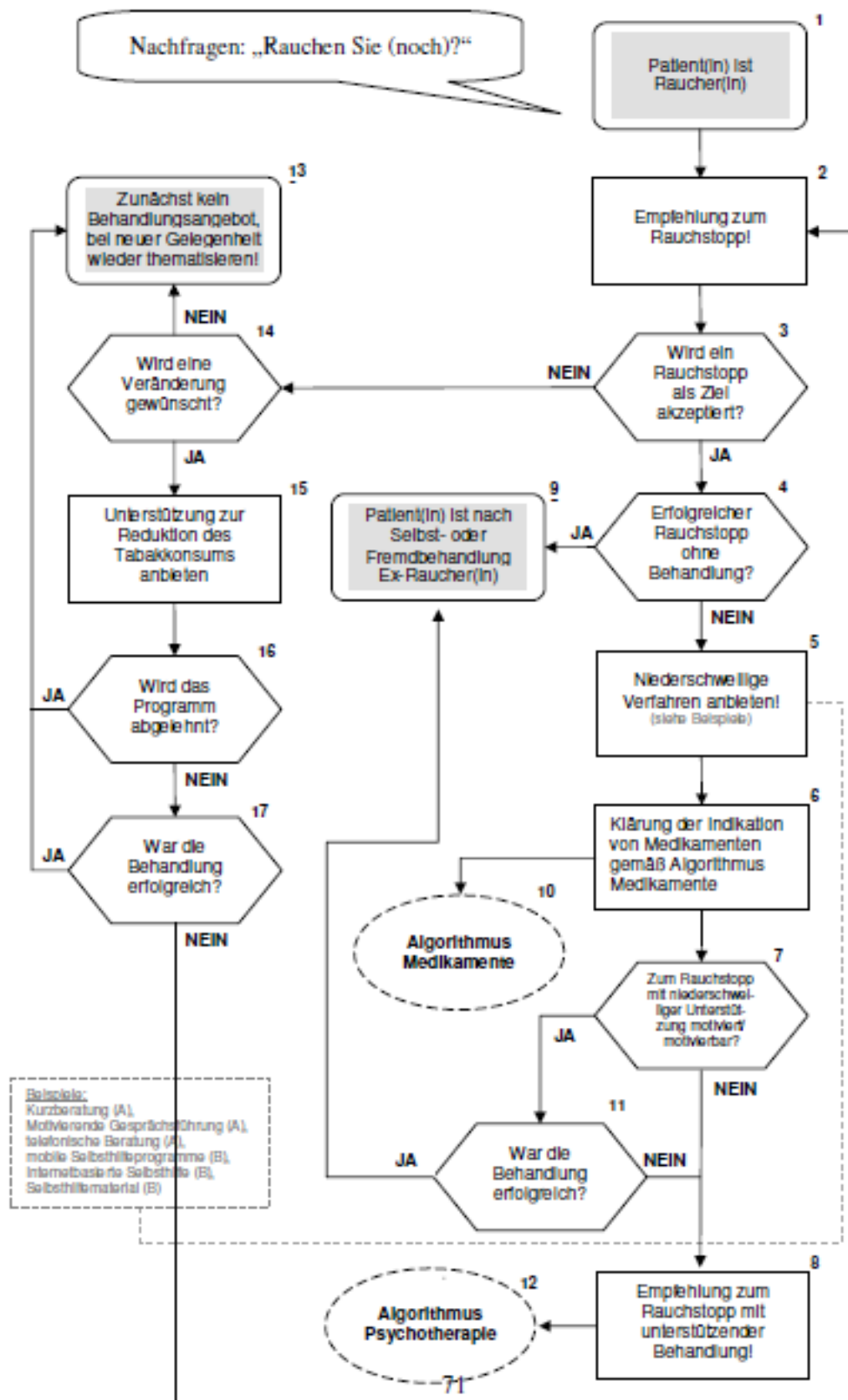


Abbildung 1.9: Algorithmus (AWMF-Leitlinie)

1.2 Transkranielle Gleichstromstimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex

1.2.1 Der präfrontale Kortex

Der präfrontale Kortex ist ein Teil des Frontallappens des Cortex cerebri und befindet sich am rostralen Teil des Großhirns. Er gliedert sich in einen medialen, einen dorsolateralen und einen orbitofrontalen Teil und setzt sich aus den Brodmann-Arealen 9, 10, 11, 12, 45, 46, und 47 zusammen. Der DLPFC ist auf den Brodmann-Arealen 9 und 46 lokalisiert (Petrides & Pandya 1999) und entspricht den Elektrodenpositionen F3/F4 im EEG 10/20-System nach Jasper. Jeder der drei Abschnitte des präfrontalen Kortex ist aufgrund seiner Phylogenese separaten Schleifensystemen mit den jeweiligen subkortikalen Strukturen zugeordnet. Das Schleifensystem des DLPFC beinhaltet reziproke Bahnen zum Cingulum (spezifischen Aufmerksamkeitsprozesse), sowie zu den Basalganglien und dem prämotorischen Kortex (Modulation der Bewegungsentwürfe, imitatives Lernen). Zudem liegen zur Integration unterschiedlicher sensorischer Informationen Verknüpfungen zum Parietallappen vor.

Dem dorsolateralen präfrontalen Kortex wird eine zentrale Rolle bei der Funktion des exekutiven Arbeitsgedächtnisses bzw. den Kontrollprozessen zugeschrieben. Seine vorrangigen Aufgaben kann man wie folgt definieren: „Unter dem Begriff 'exekutive Funktionen' werden kognitive Prozesse wie das Problemlösen, das mentale Planen, das Initiieren und die Inhibition von Handlungen verstanden. 'Exekutivfunktionen' dienen dazu, Handlungen über mehrere Teilschritte auf ein übergeordnetes Ziel zu planen, die Aufmerksamkeit auf hierfür relevante Informationen zu fokussieren und ungeeignete Handlungen zu unterdrücken.“ (Hartje 2006)

Bei Sucht involvierte Hirnregionen sind vielfältig und stehen in engen wechselseitigen Verbindungen. Zu nennen sind Nucleus accumbens, ventrale tegmentale Area, präfrontaler Kortex (visuospatiale Aufmerksamkeit) sowie Amygdala und Hippocampus (Gedächtnis). Drogen mit Abhängigkeitspotential führen zu Veränderungen der Signal-Proteine an glutamatergen und dopaminergen postsynaptischen Regionen, die wichtig für Motivation, Lernen, Gedächtnis und Sucht sind (Kelley 2004) (Abb. 1.8).

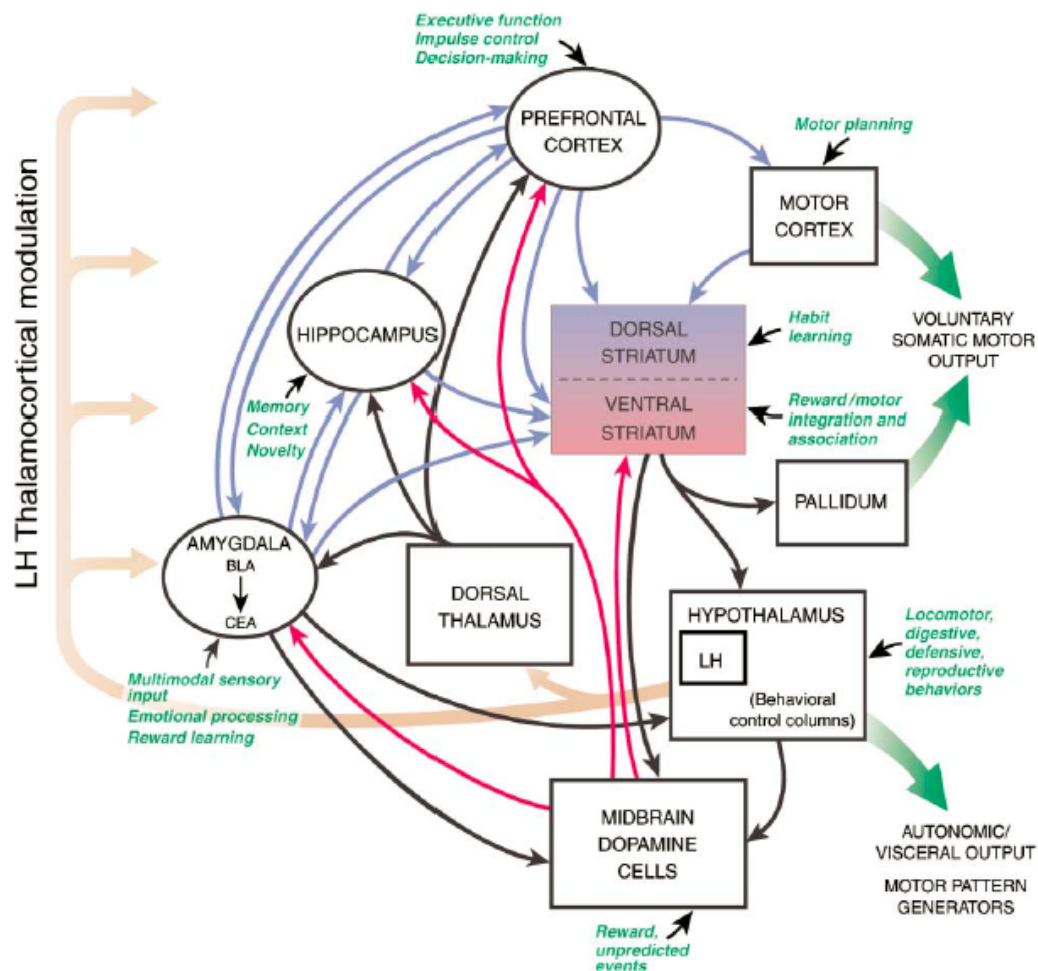


Abbildung 1.10: Regelkreise des Großhirns mit Beteiligung an Lernprozessen, Gedächtnisfunktionen und Sucht (Kelley 2004)

1.2.2 Wirkmechanismus der tDCS

Transkranielle Gleichstromstimulation wirkt neuromodulatorisch, indem die Wahrscheinlichkeit, ein Aktionspotential zu generieren, verändert wird. Hier wirkt anodale Stimulation depolarisierend und kathodale Stimulation inhibierend (Bindman et al. 1964).

In einer Review aus 2011 (Stagg & Nitsche 2011) werden die physiologischen Grundlagen der Methode beschrieben. Um anhaltende Verhaltensänderungen zu erzielen sind dauerhafte Anpassungsvorgänge der synaptischen Verbindungen nötig (Neuroplastizität).

Die Effekte der Stimulation konnten in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer (ab 13 Minuten kontinuierlicher tDCS) bis zu 90 Minuten nachgewiesen werden (Nitsche & Paulus 2001).

Es wird postuliert, dass durch repetitive Stimulationen Langzeitpotenzierung bzw. Langzeitdepression von neuronaler Erregbarkeit erreicht werden kann. Grundlage dieser Veränderung sind Modulationen der Aktivität auf neuronaler Rezeptorebene (NMDA-Rezeptoren). Hierdurch wird die eingangs genannte Neuroplastizität erreicht, die in der Konsequenz zu Verhaltensänderungen führen soll.

Die anodale Stimulation findet auf der Ebene der intrakortikalen Interneurone statt. Die anhaltenden Effekte der Stimulation sind zum einen anhängig von Rezeptoraktivität, vor allem glutamaterge und GABA-erge Rezeptoren sind zu nennen. Zum anderen wird der Effekt von Acetylcholin und Serotonin moduliert (Stagg & Nitsche 2011).

Die Erkenntnisse zu den physiologischen Grundlagen der tDCS und ihren Nachwirkungen beziehen sich in der zitierten Review von Stagg et al. auf Vorgänge im Motorkortex. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Stimulation anderer Bereiche des Gehirns, wie den visuellen oder präfrontalen Kortex, vergleichbare Effekte hat und die Ergebnisse übertragbar sind.

1.2.3 Stimulationsparameter – State of the Art

Stimulationsparameter	
Dauer	10-20 min.
Polarität	Anodal, kathodal
Intensität	1-2 mA
Stromdichte	0,029-0,08 mA/cm ²
Größe der Elektroden	25-35 cm ²
Kontaktmedium	Leitungswasser, Kochsalzlösung (15-140 mM), Elektroden-Gel

Tabelle 1.4: Übersicht tDCS - State of the Art (Nitsche et al. 2008)

1.2.4 Sicherheit und Nebenwirkungen

Seitdem Priori und seine Mitarbeiter 1998 erstmals sowie Nitsche et al. 2000 in der Folge die Methodik systematisch beschrieben (Priori et al. 1998; Nitsche & Paulus 2000) ist das Augenmerk der tDCS-Forscher zunehmend auf das Nebenwirkungsprofil von transkranieller Gleichstromstimulation und den hiermit im Zusammenhang stehenden Stimulationsparametern gerichtet. Ziel ist es auf der einen Seite, die Anwendung möglichst komfortabel und arm an Begleiterecheinungen für den Patienten gestalten zu können und andererseits im Rahmen von klinischen Wirksamkeitsstudien die Effekte mit suffizient verblindeten Studien untermauern und von möglichen Placebo-Effekten abgrenzen zu können.

Unter ähnlichen Stimulationsbedingungen konnte in MRT-Bildgebung kein Ödem festgestellt werden (Nitsche et al. 2004), welches auf neuronalen Schaden deuten könnte. EEG- Messungen während Stimulation mit 2 mA über 20 Minuten zeigen keine pathologischen Muster (Iyer et al. 2005)). Versuche an Ratten haben gezeigt, dass es erst ab 1429 mA/cm² applizierter Stromstärke für mehr als zehn Minuten zu Läsionen des Gehirngewebes kommt (Liebetanz et al. 2009). Das entspricht der mehr als 17.000-fachen Stromdichte, als in Studien mit Menschen bisher zur Anwendung kommen.

Kürzlich wurde in einem ersten systematischen Review zu Nebenwirkungen der tDCS die Datenlage in den unterschiedlichsten Studiendesigns von 1998 bis 2010 zusammengefasst (Brunoni et al. 2011). Von den insgesamt 209 beurteilten Experimenten (172 Artikel) zur Anwendung von tDCS an Menschen wurde in lediglich acht Studien systematisch die Qualität und Quantität von Nebenwirkungen beschrieben. Die beschriebenen Nebenwirkungen bestehen aus vorübergehender Hautrötung unter der Elektrode während der aktiven Anwendung (Iyer et al. 2005) und initialem Jucken sowohl für die Verum- als auch für die Placebostimulation (Boggio et al. 2006; Roizenblatt et al. 2007), leichten vorübergehenden Kopfschmerzen (Boggio et al. 2008a). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass in der Literatur zwar oftmals von einer „evidence of absence“ betreffend der Nebenwirkung bei tDCS berichtet wird, richtigerweise aber auf Grund der Ergebnisse des Review von einer „absence of evidence“ ausgegangen werden muss. Lediglich 56% der eingeschlossenen Experimente trafen überhaupt eine Aussage zur Inzidenz von Nebenwirkungen. Vor allem im Bereich der placebo-kontrollierten Phase II-Studien sei von Erkenntnislücken auszugehen, da im Bereich von klinischen Studien an nicht-gesunden Probanden eine erhebliche „reporting bias“ gefunden wurde.

Zusammenfassend wird die tDCS als nicht-invasives Verfahren zur Hirnstimulation mit milden somatosensorischen Begleitempfindungen als sicher und verträglich angesehen. Zur Evidenz der Verträglichkeit der tDCS möchte diese Arbeit Erkenntnisse beisteuern.

1.2.5 Therapeutische Anwendungsgebiete in Studien

Allgemeiner Überblick

Seit nunmehr 60 Jahren wird in der Wissenschaft die Wirkung des Gleichstroms auf unterschiedliche Regionen des Gehirns erforscht. Die Effekte auf Arbeitsleistung sowie

Aufmerksamkeit sind seither Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. In den Fokus rückte schnell die therapeutische Nutzbarkeit in unterschiedlichen Bereichen:

Epilepsie

Studien zu kathodaler tDCS bei Epilepsiepatienten konnten zeigen, dass keine epileptischen Anfälle ausgelöst wurden und die Stimulation für Patienten mit Epilepsie gut verträglich ist. Außerdem vermuten die Autoren einen antiepileptischen Effekt aufgrund klinischer und elektrophysiologischer Kriterien (Fregni et al. 2006c).

Schlaganfall

Unter der Annahme, dass sich durch tDCS ein bei Schlaganfallpatienten oft vorliegendes Ungleichgewicht der neuronalen Aktivität zwischen den Hemisphären modifizieren lässt, wurden die Probanden mit tDCS behandelt. Kathodale Stimulation der nicht-betroffenen Hemisphäre soll zu einer Reduktion, anodale Stimulation der betroffenen Hemisphäre zu einer Steigerung der neuronalen Aktivität führen. Beide Stimulationsmodi wurden mit einer Placebostimulation verglichen. Es zeigte sich sowohl im kathodalen als auch im anodalen Modus eine signifikante Verbesserung der motorischen Leistung (Fregni et al. 2005).

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie im Cross-over-Design untersuchten Hummel et al. den Einfluss von tDCS auf die motorische Funktion der Hand bei Schlaganfallpatienten. Im Gegensatz zu der Placebogruppe zeigte sich bei Probanden mit Verumstimulation eine signifikante Verbesserung der motorischen Funktion, die auch über den Zeitraum der Stimulation anhaltende Effekte hatte. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass tDCS als nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren ein wertvolles adjuvantes Mittel in der Neurorehabilitation darstellt (Hummel 2005).

Depression

Eine Reduktion depressiver Symptomatik konnte bisher in zahlreichen Studien gezeigt werden. Pionierarbeit haben auf diesem Feld vor allem (Fregni et al. 2006a) und (Boggio et al. 2008a) geleistet. Es konnte gezeigt werden, dass der antidepressive Effekt von tDCS (anodal, DLPFC, 20 min, 2 mA über zehn Tage) ebenso ausgeprägt ist wie eine 6-wöchige Behandlung mit Fluoxetin 20 mg, einem gängigen Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer. Der antidepressive Effekt stellte sich sogar in der anodal stimulierten Gruppe schneller ein als in der konventionell medikamentös behandelten Gruppe (Rigonatti et al. 2008).

Sucht (außer Tabaksucht)

Boggio et al. konnten nachweisen, dass tDC-Stimulation des DLPFC (sowohl links-anodal/rechts-kathodal als auch rechts-anodal/links-kathodal) im Vergleich zu Scheinstimulation eine signifikante Craving-Reduktion bei **Alkohol** abhängigen Probanden bewirkt. Nach der Stimulation zeigte sich außerdem, dass das Craving in der Verumgruppe durch Provokation mit Schlüsselreizen nicht

mehr wesentlich gesteigert werden konnte (Boggio et al. 2008b). Ähnliche Arbeiten zu Alkoholsucht kommen zu parallelen Ergebnissen (Nakamura-Palacios et al. 2012).

Eine tDCS-Studie (DLPFC) an Langzeit-**Marihuana**-Konsumenten auf Effekte auf risikoreiches Verhalten untersuchte zudem die Auswirkung der Stimulation auf das Craving für Marihuana. Es konnte gezeigt werden, dass von den Probanden bei Stimulation des DLPFC rechts anodal und links kathodal ein signifikant reduziertes Substanzverlangen im Vergleich zur Placebo-Gruppe angegeben wurde (Boggio et al. 2010).

Auch bei **Crack-Abhängigkeit** konnte kürzlich mittels tDCS eine Reduktion des Craving beschrieben werden (Batista et al. 2015).

Außerdem konnten bei **zwanghaftem Verhalten und Food-Craving** positive Effekte verzeichnet werden (Sauvaget et al. 2015).

Arbeitsgedächtnis, Kognition

Verschiedene Aspekte der Kognition sind bei Entstehung, Aufrechterhaltung und erfolgreicher Therapie von Sucht von grundlegender Bedeutung. Die Modulierbarkeit dieser kognitiven Bereiche durch tDCS soll zu einem besseren Outcome verhaltenstherapeutischer Interventionen führen. Es liegen zahlreiche Arbeiten vor, die diese Annahmen untermauern können: Verbesserung von Wahrnehmung und Aufmerksamkeit [(Grundmann et al. 2011), (Heimrath et al. 2014), (Kraft et al. 2010)], Arbeitsgedächtnis (Berryhill 2014), motorischem Lernen (Foerster et al. 2013) sowie komplexen Funktionen wie Entscheidungsverhalten (Pripfl et al. 2013), Emotionsregulation (Feeser et al. 2014), Reaktionen auf unfaires Verhalten (Civai et al. 2015) oder Frustrationstoleranz (Plewnia et al. 2015).

Die Anwendung der tDCS in der Tabakentwöhnung

Fregni et al. 2008

konnten in einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie beschreiben, dass tDCS sowohl des rechten als auch des linken präfrontalen dorsolateralen Kortex (DLPFC) eine signifikante Reduktion des durch Schlüsselreize ausgelösten Substanzverlangens bewirkt. Die Patienten erhielten einmalig eine Stimulation, der Craving reduzierende Effekt war temporärer Natur. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebo-Behandlung das Craving nach tDCS weniger stark erneut provoziert werden konnte. Während der gesamten Studie fand kein Rauchstopp statt (Fregni et al. 2008).

Boggio et al. 2009

zeigten in einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie ebenfalls eine Reduktion des Substanzverlangens in der Verumgruppe. Die Probanden wurden mit wiederholten tDCS-

Intervention (anodal, DLPFC) über fünf aufeinanderfolgende Tage 20 Minuten stimuliert. Der Effekt nahm über die Zeit zu, sowohl im Vergleich zur Baseline an Tag 1 vor Craving-Provokation, als auch im Vergleich zur Baseline des jeweiligen Testtages. Während dieser fünf Tage mit täglicher tDC-Stimulation konnte bei der Aktivgruppe zudem eine um 30% reduzierte Anzahl an gerauchten Zigaretten verzeichnet werden. Patienten, die eine Placebo-Behandlung erhielten, reduzierten ihren Zigarettenkonsum im Mittel um 10% (Boggio et al. 2009). Ein Rauchstopp fand nicht statt.

Xu 2013

gingen der Frage nach, ob anodale tDCS (DLPFC, 2 mA, 20 Minuten) von kurzzeitig abstinenter Raucher (Abstinenz >10h, über Nacht) Auswirkungen auf negative Gefühle, Craving und Aufmerksamkeit hat. Insgesamt 24 Probanden erhielten Placebo- und Verum-tDCS in einem Cross-over-Design (mind. 48h Zeitdifferenz zwischen den beiden Sitzungen). Craving wurde mit einem standardisierten Fragebogen (UTS; Urge to Smoke) gemessen. Bezüglich des Craving konnte hier allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stimulationsmodi gefunden werden (Xu et al. 2013).

Pedron 2014

erforschten am Mausmodell die Auswirkungen der anodalen tDCS auf norm-abweichendes Verhalten, assoziiert mit Nikotinabstinenz bei chronischer Nikotinexposition. Im Vergleich mit Mäusen der Placebogruppe zeigten die verum-stimulierten Tiere signifikant weniger abnormes Verhalten, wie depressionsartiges Verhalten oder bevorzugtes Aufsuchen von Plätzen, die mit Nikotin zuvor assoziiert worden waren. Es fand sich außerdem ein prinzipieller anti-depressiver Effekt bei wiederholter tDCS (Pedron et al. 2014).

Fecteau 2014

widmeten sich in ihrer Untersuchung der Frage, ob tDCS (rechter DLPFC, 2 mA à 30 min. über fünf Tage, zwölf VP) die Entscheidungsfindungsprozesse, Craving (gemessen mit QSU) und Nikotinkonsum von abstinenzwilligen Rauchern beeinflusst werden kann. Zu beachten ist hier das Abweichen von sonst üblichen Studienprotokollen: Stimulation rechter DLPFC (sonst links), über 30 Minuten (sonst meist 20 Minuten). Es fand sich eine signifikante Reduktion der pro Tag konsumierten Zigaretten in der Verumgruppe. Dieser Effekt hielt über vier Tage an. Zudem lehnten Raucher aus der Verumgruppe häufiger angebotene Zigaretten ab. Bezüglich des Craving ergab sich ein Effekt bei dem Verlangen zu Rauchen, allerdings nicht für die 3 anderen Aspekte des Cravings (positive Erwartung, Absicht zu Rauchen, Milderung negativer Auswirkungen). Ein Rauchstopp fand zu keinem Zeitpunkt statt (Fecteau et al. 2014).

Meng 2014

In dieser aktuellen Studie wurden die Effekte kathodaler tDCS des frontal-parietal-temporalen Assoziationskortex (FPT) auf das Rauchverhalten bei männlichen Rauchern untersucht. Es

wurden drei Modi verwendet (kathodal, doppelt-kathodal und Scheinstimulation). Das Rauchverhalten wurde mittels visueller Aufmerksamkeit auf tabak-assoziierte Schlüsselreize sowie der täglichen Menge an Zigaretten beurteilt. Es konnte in der Gruppe der doppelt-kathodal stimulierten Probanden sowohl für die Empfindlichkeit auf Schlüsselreize als auch für die Anzahl täglich gerauchter Zigaretten ein reduzierender Effekt nachgewiesen werden. Ein Rauchstopp fand nicht statt (Meng et al. 2014).

Smith 2015

konnten in einer doppelblinden Studie an Schizophrenie-Patienten keine Effekte auf Craving (QSU) oder Zigarettenkonsum durch tDCS (anodal, linker DLPFC, 2 mA, 20 Minuten, fünf aufeinander folgende Tage) feststellen. Die Probanden waren nicht motiviert, das Rauchen einzustellen. Primäre Outcome-Parameter waren die Effekte der Stimulation auf Kognition und psychiatrische Symptomatik. Für Kognition konnten deutliche Effekte gefunden werden. Psychiatrische Symptomatik unterschied sich in den Gruppen nicht signifikant (Smith et al. 2015).

Falcone et al 2015

fanden bei Versuchen mit anodaler tDCS des linken DLPFCs eine gesteigerte Latenz für Rauchverhalten sowie eine signifikante Reduktion der Zigarettenanzahl (Falcone et al. 2015).

Studien, die die mittel- oder langfristige Abstinenz von Rauchern nach tDCS-Interventionen strukturiert untersuchen, liegen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor.

1.3 tDCS und verhaltenstherapeutische Interventionen in der Tabakentwöhnung

Verhaltenstherapeutische Intervention, wie Motivierende Gesprächsführung, Kurzinterventionen auf Gesprächsebene oder strukturierte Entwöhnungsprogramme in Einzel- oder Gruppen-Psychotherapie sind nach aktuellem Stand bisher nicht im Zusammenhang mit tDCS und Nikotinabstinenz Gegenstand der Forschung gewesen.

Daher möchte diese Arbeit als Pilotprojekt wertvolle Ergebnisse diesbezüglich bieten und Erkenntnislücken schließen.

1.4 Hypothesen

Ziel dieser Arbeit war es, Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) auf den verhaltenstherapeutisch begleiteten Prozess des Rauchstopps bei ansonsten gesunden Probanden zu untersuchen.

Es sollen Aussagen getroffen werden bezüglich der akuten Wirksamkeit und Verträglichkeit der Stimulation. Hierbei werden Placebo- mit Verumbedingungen über einen Zeitraum von sieben Wochen verglichen.

Es wurden folgende Hypothesen überprüft:

1. Wirkt sich anodale tDCS des linken DLPFC auf die Abstinenz von abhängigen Rauchern aus? Betrachtet wird die akute Wirksamkeit drei Wochen nach Rauchstopp, ermittelt mit Selbstangabe des Probanden (Zigaretten/Tag) und Kohlenmonoxidgehalt (ppm) in der Ausatemluft.
2. Wirkt sich anodale tDCS des linken DLPFC auf den erlebten Suchtdruck (Craving) aus? Untersucht werden Effekte bezüglich des Faktors Zeit und des Faktors Gruppe (Placebo-/Verumstimulation) - gemessen mit dem Questionnaire on Smoking Urge (QSU) anhand numerischer Ratingskalen. Es werden Zusammenhänge mit demographischen Variablen (Geschlecht, Bildungsstand, Beziehungsstatus) überprüft.
3. Welche somatischen Begleitphänomene treten bei der anodalen bzw. Schein-tDCS des linken DLPFC auf? Es werden anhand eines Fragebogens (Comfort Rating Questionnaire CRQ) Aussagen getroffen zu Intensität und Inzidenz von möglichen Effekten im Intra- sowie Intergruppenvergleich sowie für den Faktor Zeit (während vs. nach tDCS).
4. Ist die tDCS ein geeignetes Werkzeug für Doppelblindstudien?

Registrierung der Studie: Die Studie wurde im Register von 'clinical trials' erfasst:

<http://www.clinicaltrials.gov> (NCT01729507).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden klinisch-experimentellen Arbeit handelt es sich um eine placebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie. Es wurden insgesamt 54 Probanden eingeschlossen. Der Zeitraum der Datenerfassung erstreckte sich von Juli 2012 bis April 2013.

2.2 Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethikkommission der LMU München geprüft und die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit der Studie wurde zuerkannt. Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki wurden in der derzeit gültigen Fassung (Revision vom Oktober 2008) berücksichtigt. Die Studienteilnehmer wurden vor Beginn der Intervention umfassend aufgeklärt und erklärten schriftlich ihr Einverständnis (Anhang 3).

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Volljährigkeit
- Raucher seit > 1 Jahr und >10 Zig./Tag
- Es soll mindestens drei Monate vor Studienbeginn kein Abstinenzversuch stattgefunden haben.
- Einwilligungsfähigkeit

Ausschlusskriterien

- akute und schwere psychiatrische Erkrankungen nach ICD-10/DSM-IV inkl. akute Suizidalität
- Bestehen einer Betreuung
- Bestehende Schwangerschaft (anamnestisch), Verhütungsmethode mit Pearl-Index >1 (Anhang 9)
- Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch
- Schwere Schädel-Hirn-Traumata in der Anamnese

- Hinweise auf strukturelle Schädigung der Basalganglien oder des Hirnstamms
- Schwere neurologische Erkrankungen, wie Multiple Sklerose, Schlaganfall, Demenz, Epilepsie
- Schwere internistische Erkrankungen, wie schwere COPD (>GOLD III), Herzerkrankungen, z.B. statt gehabter Herzinfarkt
- Jegliche elektronischen/metallischen Implantate (Herzschrillmacher, Cochleaimplantat, Gelenkersatz, großflächige Tätowierungen, Piercing etc.)
- Maligne Erkrankungen jeglicher Art, auch in der Vorgeschichte
- Schwere aktive Infektionskrankheiten
- Chronische und systemische Hauterkrankungen, vor allem im Bereich des Kopfes
- Knochenerkrankungen
- Andere Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes gegen eine Teilnahme des Patienten an dieser Studie sprechen

2.4 Auswahlverfahren

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte primär per Annonce (Anhang 1) in mehreren regionalen Wochenzeitungen und einem entsprechenden Hinweis auf der Homepage der Psychiatrischen Klinik der LMU München.

Während Telefonsprechstunden wurde eine erste Kurzanamnese mittels eines standardisierten Telefonfragebogens (Anhang 2) erhoben, um eine Vorauswahl treffen zu können. Hierbei wurden die Stammdaten erfasst, das individuelle Rauchverhalten erfragt und die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Die potentiellen Probanden hatten Gelegenheit für Fragen zum Kurs und der Studie. Interessierte Personen, die die oben genannten Kriterien erfüllten, wurden zu einer allgemeinen Informationsveranstaltung eingeladen.

Bei dem Informationsabend stellten sich die Kursleiter mit Co-Leitungen vor und gaben einen Überblick über die Struktur des Kurses mit groben Inhalten. Der notwendige Zeitaufwand wurde dargestellt und um regelmäßige Teilnahme gebeten. Es wurde darauf hingewiesen, dass bei Versäumnis von mehr als einer Kurseinheit der Ausschluss aus der Studie erfolgen werde. Für den Zeitaufwand pro ausgewähltem Proband wurden insgesamt maximal elf Tage veranschlagt (Tab. 2.1).

Tag 1	Screening und fMRT
Tage 2-8	Wöchentliche Kursstunde (1-7) mit Intervention (tDCS+Verhaltenstherapie)
Tag 9	postinterventionelles fMRT
Tag 10	Follow-up nach 3 Monaten (optional)
Tag 11	Follow-up nach 6 Monaten (optional)

Tabelle 2.1: Übersicht Zeitaufwand

Die Interessenten hatten Gelegenheit, die Stimulatoren für die Interventionen zu begutachten und gegebenenfalls weitere Fragen zu stellen.

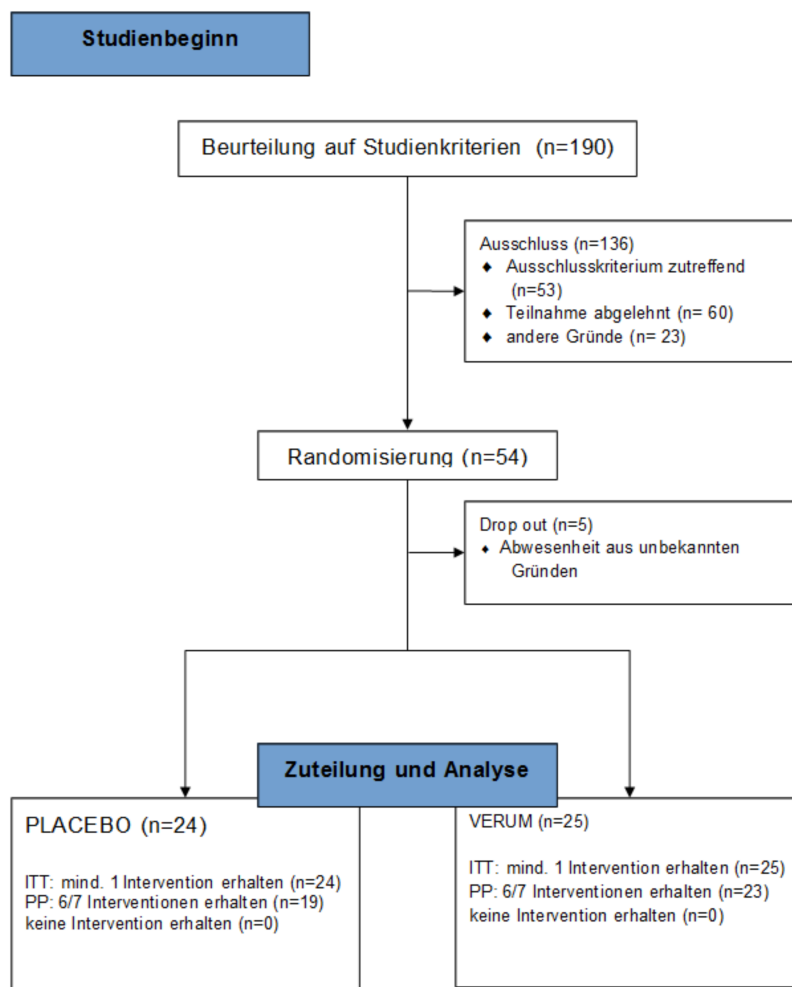
In einer weiteren Telefonsprechstunde meldeten sich nun die Probanden, die nach dem Infoabend nachhaltig an der Teilnahme interessiert waren. Hierbei wurden die Termine für Screening und anschließendes fMRT vereinbart.

2.5 Studienpopulation

Insgesamt wurde aus einem Kollektiv von 190 potentiellen Studienteilnehmern 54 Probanden in die Studie eingeschlossen. Nach der Randomisierung waren 27 Probanden der Placebo-Gruppe zugeteilt, 27 Probanden befanden sich in der Verumgruppe. Vor Beginn der ersten Intervention (1. tDC-Stimulation in der 1. Kursstunde, T1) schieden fünf Probanden (Verum n=2, Placebo n=3) aus, da sie aus unbekannten Gründen nach dem Baseline-Screening (T0) nicht mehr erschienen. Diese Probanden gingen in die Analysen nicht ein. Von den verbleibenden 49 Probanden hat jeder zumindest eine tDC-Stimulation erhalten. Um der Per-Protokoll-Auswertung zugeführt zu werden, musste zumindest an sechs der sieben Stimulationen teilgenommen worden sein. Dieses Kriterium traf auf 42 der Teilnehmer zu. Die Gründe für den Studienabbruch werden in Kapitel 2.10 erläutert. Eine Übersicht liefert das Flow-Diagramm in Abbildung 2.1.

Eine Charakterisierung des Kollektivs findet sich im Kapitel 3.1 des Ergebnisteils; eine Auflistung der einzelnen Daten pro Versuchsperson in Anhang 5.

Abbildung 2.1: Consort Diagramm



2.6 Klinische Tests

Fragebogen zur Raucheranamnese

Dieser Fragebogen wurde von der Arbeitsgruppe der Münchner Tabakambulanz entworfen. Hierbei werden Stammdaten, FTND und die individuelle Raucheranamnese erhoben (Anhang 6). Er beinhaltet 14 Fragen zum Ankreuzen (inkl. FTND) und zwei Items mit Numerischer Ratingskala sowie 13 Fragen, die mit Freitext beantwortet werden.

Questionnaire on Smoking Urges (QSU)

Der Questionnaire on Smoking Urges (Tiffany & Drobes 1991) wurde in seiner deutschen Version eingesetzt (Müller et al. 2001) und ausgewertet. Er ist als Anhang 7 in dieser Arbeit zu finden. Der QSU-G misst die motivationalen Dimensionen des Rauchens und bildet reliabel die multidimensionalen Faktoren des Cravings ab.

Der Fragebogen wurde insgesamt von jedem Probanden achtmal ausgefüllt, zunächst im Rahmen der Statuserhebung und in der Folge zu jeder Kursstunde während der tDCS vor Beginn der verhaltenstherapeutischen Gruppenstunde.

Auf einer Skala von 1 („stimmt überhaupt nicht“) und 7 („stimmt völlig“) bewerteten die Teilnehmer 32 Items. Die 32 Items wurden von den Autoren zwei übergeordneten Faktoren zugeordnet (F1, F2). F1 beschreibt die Absicht zu rauchen/Erwartung einer positiven Wirkung des Rauchens, F2 erfasst die Antizipation einer Entzugsreduktion/Verlangen zu Rauchen (Müller et al. 2001).

Zur Auswertung wurden zunächst einige Items (4, 6, 8, 10, 11, 16, 17, 21, 22, 26, 27, 28, 32) umgepolt (1=7, 2=6, 3=5) und anschließend bestimmte Items dem jeweiligen Faktor (F1, F2) zugeordnet (Tab. 2.2).

Danach wurde aus den Items von Faktor 1, den Items von Faktor 2 und aus allen 32 Items jeweils ein Mittelwert berechnet.

Faktor	Zugeordnete Items
F1 (Absicht zu rauchen/Erwartung einer positiven Wirkung des Rauchens)	4, 5, 6, 9, 11, 17, 21, 25, 27, 28, 32
F2 (Antizipation einer Entzugsreduktion/Verlangen zu Rauchen)	2, 3, 7, 13, 18, 19, 24, 29, 30, 31

Tabelle 2.2: QSU Faktorenanalyse: Zuordnung der Items

In die Beurteilung des Craving-Syndroms ging primär zu acht Zeitpunkten (T0-T7) der Mittelwert der Einzelfaktoren (F1, F2) ein. Zusätzlich wurden zu jedem Zeitpunkt Analysen der Mittelwerte aller 32 Items vorgenommen, um mögliche Effekte zu erfassen.

Comfort Rating Questionnaire (CRQ)

Zur Erfassung von unerwünschten Nebenwirkungen während und nach Stimulation wurde der Comfort Rating Questionnaire verwendet. Der komplette Fragebogen ist im Addendum zu finden (Anhang 8). Dieser Fragebogen wurde 2009 von Dr. U. Palm (Psychiatrischen Klinik, LMU München) in Anlehnung an den unveröffentlichten Göttinger „Fragebogen über die Gleichstromstimulation“ erstellt und modifiziert.

Die Probanden machten zu jeder Kursstunde Angaben zu Sensationen, die bereits in Studien als somatische Begleitphänomene beschrieben wurden oder deren Auftreten als möglich erschien. Auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 1 (= kein Symptom) bis 10 (= extrem ausgeprägtes Symptom) bewerteten die Teilnehmer während und nach der tDCS Schmerz, Kribbeln, Brennen, Müdigkeit, Nervosität/Unruhe, Konzentrationsstörung, Sehstörungen, Kopfschmerz, ungewöhnliche Empfindungen. Kribbeln/Brennen wurde näher spezifiziert hinsichtlich der Seite (rechts/links stärker oder beidseitig gleich) und der vorhergehenden Stimulation (unangenehmer). Ungewöhnliche Empfindungen konnten mit Freitext dokumentiert werden. Es wurde nach dem Auftreten von Lichtblitzen zu Beginn oder Ende der Stimulation gefragt sowie nach der Beurteilung der Intervention als unangenehm oder Angst machend. Des Weiteren wurde ab Kursstunde 2 für den Zeitraum zwischen zwei Stimulationen (sieben Tage) mögliche Begleitphänomene abgefragt, wie Schlafstörungen, Appetitverlust/Übelkeit, Sehstörung/Sehveränderung. Es wurde ein Cut-off-Wert festgelegt, an dem eine Begleiterscheinung als „echte Nebenwirkung“ im Sinne von „als belastend empfunden“ beschrieben werden kann. Dieser Wert wurde bei ≥ 5 auf der Likert-Skala definiert.

Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (FTND)

Der Fagerström-Test ist ein etablierter Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Tabakabhängigkeit (Fagerstrom 1978; Heatherton et al. 1991). In zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten wurde seine Validität bei erwachsenen Rauchern belegt. Mittels sechs Fragen, die das individuelle Rauchverhalten des Befragten erfassen, werden 0-10 Punkte vergeben. Anhand dieser Skala wird der Grad der Abhängigkeit in sehr niedrig (0-2 P.), niedrig (3-4 P.), mittel (5P.), hoch (6-7 P.) und sehr hoch (8-10 P.) eingestuft. Der FTND war integraler Bestandteil des Anamnesebogens an Tag 1 (Anhang 6, Fragen 1-6). Ein sehr hoher Wert im FTND geht mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit für einen erfolgreichen Rauchstopp einher und korreliert mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für körperliche Entzugserscheinungen.

CO-Atemtest

Als Zusatzuntersuchung wird der Kohlenmonoxid-Gehalt (CO in parts per million [ppm]) und indirekt der Carboxyhämoglobin-Gehalt des Blutes in Prozent (prozentuales COHb) in der Expiration mittels Mikro+™-Smokerlyzer (Bedfont® Scientific Ltd.) gemessen. Die expiratorische Konzentration der Messparameter entspricht der alveolären Konzentration und lässt somit auf den Gehalt im Blut zurückschließen. Anhand der Werte kann quantitativ der Zigarettenkonsum beurteilt werden. Zudem kann die Abstinenz in Verlaufskontrollen verifiziert werden.

Laut Herstellerangaben (http://www.specialmed.de/download/bedienung/ga_micro_p.pdf, abgerufen zuletzt 28.8.17, 11:55 Uhr) liegt die Grenze zwischen Nichtraucher/Passivraucher und Raucher bei 7-10 ppm. Der Bereich zwischen 11-15 ppm charakterisiert mäßigen Konsum. Ab einem Wert von 16 ppm kann von starkem Rauchen mit körperlicher Abhängigkeit ausgegangen werden. In dieser Arbeit wurde ein Messwert >10ppm als Raucherstatus gewertet. Dieses Vorgehen deckt sich mit internationalen wissenschaftlichen Standard (West et al. 2005), welcher einen Cut-off von größer oder gleich 10 ppm vorgibt. Grenzbereiche und deren Behandlung werden in dieser Arbeit diskutiert.

Die Messungen fanden zum Baseline Screening (T0) und am 5. Kurstag (T5; 7 Tage nach dem „Quit-Day“) statt.

Cotinin-Spiegel im Mundspeichel

Zum Biomonitoring des Zigarettenkonsums ist die Messung von Cotinin (Abbauprodukt von Nikotin) in ng/ml im Speichel geeignet (Triebig 2012). Der Grenzwert, um zwischen Rauchern und Nichtrauchern zu unterscheiden, liegt bei einer Speichelskonzentration von 7-13 ng/ml Cotinin (Etter

et al. 2000).

Jeder Proband gab zwei Speichelproben ab (T0, T7) um die Quantität des Tabakkonsums zusätzlich zu verifizieren und gegebenenfalls die anamnestiche Abstinenz objektiv zu belegen. Es wurden gekennzeichnete Speichelnährchen (Salivette®, Firma Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland) verwendet. Die Probanden kauten circa eine Minute leicht auf einer Watterolle, bis sie mit Speichel durchtränkt war. Dann wurden die voll gesaugten Watterollen in das Salivetten-Einhängegefäß verbracht und verschlossen. Es wurde darauf hingewiesen, die Berührung der Watterolle mit den Fingern zu vermeiden. Bis zur Laboranalyse zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte die Lagerung tiefgekühlt. Auf das Einhalten der Kühlkette war zu achten.

Nachdem leider methodische Fehler aufgetreten waren, konnten die Ergebnisse der Laboranalysen nicht in diese Arbeit eingehen.

Edinburgh Handedness Test

Der Edinburgh Handedness Test (Oldfield 1971) wurde zur Bestimmung der Handpräferenz entwickelt. Hier diente er zur indirekten Ermittlung der Lateralität der dominanten Hemisphären. Somit können etwaige Unterschiede zwischen Links- und Rechtshändern bei ausschließlicher Stimulation des linken Kortex erfasst werden. Der Fragebogen (Anhang 4) umfasst zwölf Items, die alltägliche Tätigkeiten wie Schreiben, Zeichnen und Werfen beschreiben. Der Teilnehmer soll angeben, mit welcher Hand diese Tätigkeit bevorzugt ausgeführt wird. Werden die Präferenzen als gleich empfunden, wurde sowohl rechts als auch links ein Kreuz gesetzt. Der Grad der Handpräferenz wird vom Lateralisationsquotienten L.Q. beschrieben. Zur Berechnung des L.Q. bedient man sich folgender Formel:

$$LQ = \frac{R-L}{R+L} * 100$$

R steht hierbei Summe der Kreuze in der Spalte für „rechts“, analog steht L für die Summe der Kreuze in der Spalte für „links“. Es ergeben sich Werte von -100 bis +100. Ein LQ von -100 steht für absolute Linkshändigkeit, ein L.Q. von +100 beschreibt eine volle Präferenz für die rechte Hand. Ab einem Wert >79 kann von rechtshemisphärischer Dominanz ausgegangen werden.

Connor-Davidson-Resilience-Scale (CD-RISC 10)

Dieser Fragebogen dient zur Erfassung und Quantifizierung der Resilienz. Er wurde zum Follow-up sechs Monate nach Kursende erhoben. Die Auswertung ist Gegenstand einer anderen Arbeit und wird daher im Folgenden nicht erläutert.

NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI)

Dieser Fragebogen ist multidimensionales Persönlichkeitsinventar betreffend die fünf Faktoren Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit. Er wurde zum Follow-up sechs Monate nach Kursende erhoben. Auch hier ist die Auswertung Gegenstand einer anderen Arbeit und wird daher im Folgenden nicht näher erläutert.

2.7 Studienablauf

Nach der Telefonakquise und der Teilnahme am Informationsabend fanden die ersten Baseline-Messungen statt: Die Teilnehmer wurden zu Einzelgesprächen mit Co-Leitern der Studie einbestellt. Hierbei wurde über die Studie genau aufgeklärt und die Probanden gaben ihre Einverständniserklärung schriftlich zu Protokoll. Des Weiteren bearbeiteten die Probanden mehrere Fragebögen: Fragebogen zum Rauchverhalten inklusive FTND, QSU und Edinburgh-Händigkeitstest. Die Ausgangswerte von CO-Konzentration (ppm) in der Expiration und Cotinin-Konzentration (ng/ml) im Mundspeichel wurden gemessen. Im Anschluss wurde ein fMRT des Gehirns durchgeführt. Das Protokoll der Intervention beinhaltet einheitlich für jede der insgesamt sieben Kursstunden zunächst eine simultane Stimulation des DLPFC aller Probanden der jeweiligen Kursgruppe (max. zwölf Stimulationen zeitgleich). In dieser Zeit wurde der QSU-G und der CRQ erneut bearbeitet. Im Anschluss fand die verhaltenstherapeutische Kursstunde nach einem in der Folge beschriebenen Manual statt. Zusätzlich wurde in der Kursstunde 5 der CO-Wert (ppm) in der Ausatemluft erhoben, sowie in der Kursstunde 7 eine weitere Speichelprobe für die Ermittlung des Cotinin-Werts (ng/ml) im Verlauf genommen.

Drei Tage nach dem kollektiven Rauchstopp in Stunde 4 sowie wiederum drei Tage nach Kursende erfolgte eine circa 10-minütige telefonische Betreuung der Probanden. Hier wurde das Befinden, der Rauchstatus nach Eigenangabe der Person erhoben sowie Unterstützung zur Stabilisierung der Abstinenz geboten. Ein Verlaufs-fMRT des Gehirns erfolgte einige Tage nach Ende des Kurses.

Beurteilung im fMRT

Um die Effekte der anodalen tDCS bei Rauchern radiologisch zu untersuchen, wurde im Ruhezustand prä- und post-interventionell ein fMRT im Ruhezustand gemacht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind Gegenstand anderer wissenschaftlicher Arbeiten. Sie werden an dieser Stelle lediglich der Vollständigkeit halber erwähnt.

	Aufklärung und Einwilligung	Anamnese	Edinburgh Handedness Test	fMRT	tDCS	CRQ	QSU-G	Cotinin-Messung	CO-Messung	Fagerström-Test	Kurstunde	Telefonbetreuung
T0 Baseline	X	X	X	X			X	X	X	X		
T1 Woche 1					X	X	X				X	
T2 Woche 2					X	X	X				X	
T3 Woche 3					X	X	X				X	
T4 Woche 4					X	X	X				X	
Woche 4 Tag 4												X
T5 Woche 5					X	X	X		X		X	
T6 Woche 6					X	X	X				X	
T7 Woche 7					X	X	X	X	X		X	
				X								
Woche 7 Tag 4												X

Tabelle 2.3: Studienplan

2.8 Durchführung der Versuche

Verblindung und Randomisierung

Vor Beginn der Studie fand die Verblindung statt. Jedem Probanden wurde eine Nummer (Pseudonym) zugewiesen, die im Stimulator programmiert wurde. Jeder Nummer wurde für jede Sitzung gleichbleibend per Zufallsprinzip Placebo- oder Verum-Behandlung zugeordnet. Die Zuordnung zu Verum- bzw. Placebo-Gruppe war vorab per Programmierung des Stimulators von einer unabhängigen dritten Person möglich, sodass die zugehörigen Patientendaten sowohl dem Anwender der Stimulationen, als auch den Kursleitern unbekannt waren. Per Zufallsprinzip, unter Beachtung der annähernden Homogenität bezüglich der demographischen Struktur, wurde eine

Hälfte der Probanden der Placebo-Gruppe, die andere Hälfte der Verum-Gruppe zugeteilt. Bis zum Ende der Studie blieb die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung gewährleistet.

Für die Anwendbarkeit von tDCS in Doppelblindstudien gibt es wissenschaftliche Belege (Gandiga et al. 2006), allerdings in jüngster Zeit auch kritische Stimmen (O'Connell et al. 2012). Um die allgemeine Differenzierbarkeit der Stimulationsmodi in dieser Arbeit zu überprüfen, gaben die Teilnehmer in der letzten Kursstunde (T7) an, welcher Gruppe (Placebo oder Verum) sie ihrer Meinung nach angehörten.

tDC-Stimulation in der Gruppe

Die Kurse fanden einheitlich von 17:30 Uhr bis 19:30 Uhr in Seminarräumen der Psychiatrischen Klinik der LMU München statt. Eine halbe Stunde vor Beginn der Verhaltenstherapie fanden sich die Teilnehmer ein. Für die Dauer des siebenwöchigen Kurses war jedem Teilnehmer ein eigenes Versuchs-Set zugeordnet, bestehend aus 1 Stimulator, 2 Kabeln, 2 Elektroden aus leitendem Gummi, zwei Schwämmen sowie 2 Gummis zur Befestigung der Elektroden am Kopf (Abb. 2.3).

Der Strom wurde über rechteckige Schwammelektroden (7 cm x 5 cm; 35 cm²) übertragen, die mit physiologischer Kochsalzlösung (144 mM) getränkt waren. Die Elektroden wurden mit Gummibändern an definierten Stellen am Kopf der Probanden befestigt (Abb. 2.4). Die Verwendung von Kochsalzlösung diente der Reduktion der Impedanz zwischen Elektroden und Haut. Start sowie Ende der Stimulationen erfolgte in der Gruppe für die Teilnehmer zeitgleich. Während

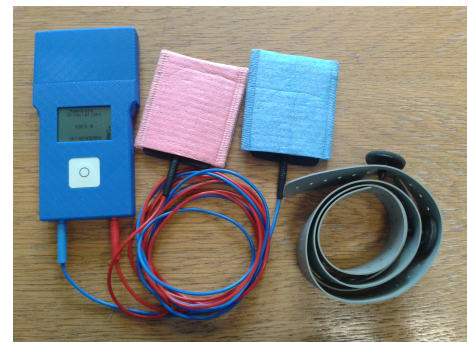


Abbildung 2.2: Stimulator mit Kabeln und

Schwammelektroden

des Stimulationsgerätes, zu vier Zeitpunkten (t_0 =Start, t_5 =nach 5min., t_{10} = nach 10 min., t_{20} = nach 20 min.) dokumentiert. Gegebenenfalls wurde bei hohen Werten (>25 k Ω) oder subjektiv als zu trocken empfundenen Schwämmen nachträglich mittels in 20ml-Einmalspitzen bereitgestelltem NaCl befeuchtet.

Stimulator/Speichermodul: Es wurde der DC-Stimulator Mobile der Firma neuroConn (bestehend aus Stimulator und Speichermodul) verwendet. Dabei handelt es sich um eine Mikroprozessor gesteuerte programmierbare Konstantstromquelle für die Anwendung einer tDCS bei einer Einzelperson. Der Stimulator ist ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt (CE 0118), das mittlerweile in verschiedenen nationalen und internationalen Studien zur Anwendung kam.

Die maximal anwendbare Stromstärke ist auf 2mA begrenzt. Bei Überschreiten dieser Grenze wird der Stromkreis unterbrochen. Der Grenzwert für die Stromdichte für Gleichstrom-Anwendungen liegt bei $0,1\text{mA}/\text{m}^2$. Die maximale Stimulationsdauer richtet sich nach der Ladung bezogen auf die Fläche und sollte einen Wert von $216\text{C}/\text{cm}^2$ (Coulomb/Quadratzentimeter) nicht überschreiten.

Stimulationsorte: Die Anode wurde über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) entsprechend F3 (gemäß 10-20 EEG System) angebracht, die Kathode kontralateral supraorbital über dem rechten Kortex.

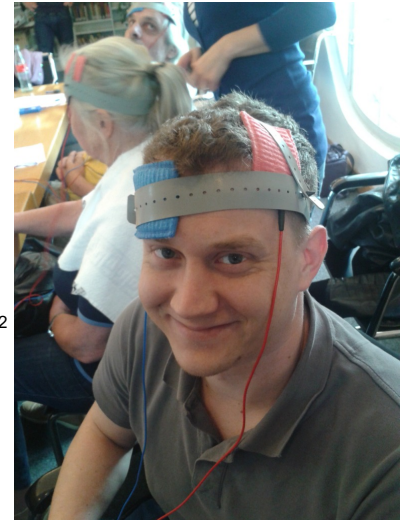


Abbildung 2.3: Positionierung der Elektroden

Angewendete Intensität: 2mA

Angewendete Gesamtdauer: konstante Stimulation über 20 Minuten (Verum) beziehungsweise kurze aktive Stimulation über 30 Sekunden (Placebo), zusätzlich 15 Sekunden ramp-in und ramp-out Phase, in der der Strom hoch- bzw. herunter geregelt wird (Verum und Placebo).

Stimulationszeitraum: Insgesamt wird jeder Proband binnen sieben aufeinander folgenden Wochen siebenmal stimuliert.

Funktion der Placebostimulation

Die Stimulatoren sind für die Anwendung im Rahmen von Doppelblindstudien programmierbar, beispielsweise in Stimulationsmodus und Placebomodus. Hierfür schaltet sich das für eine Placebo-Anwendung vorprogrammierte Geräte von der Versuchsperson unbemerkt nach einer voreingestellten Zeit im Sekundenbereich ab und zum Ende des Anwendungszeitraums für 15 Sekunden wieder an.

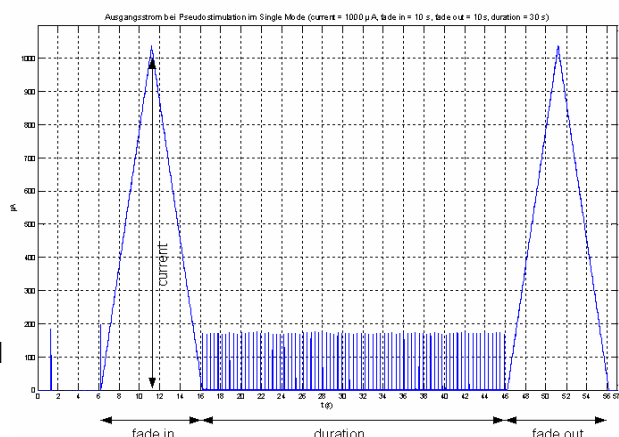


Abbildung 2.4: Beispielhafter Placebo-Modus eines Stimulators

Verhaltenstherapie in der Gruppe

Nachdem bei allen Probanden die Stimulation beendet war, begann direkt im Anschluss die Kursstunde. Die Kurse wurden geleitet von einem IFT-zertifizierten Kursleiter und einer Co-Leitung (Doktorandinnen der tDCS-Studie). Jede Kursstunde dauerte 90 Minuten. Insgesamt fanden über den Zeitraum von sieben Wochen sieben Kursstunden statt.

Das Rauchfrei-Programm

Die standardisierte Verhaltenstherapie richtet sich nach dem zertifizierten „Rauchfrei Programm“ des Institutes für Therapieforschung (IFT). Dieses Programm bietet ein regelmäßig evaluierte Handlungsanleitung in der Verhaltenstherapie der Tabakabhängigkeit. Das Programm entspricht den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften zur Behandlung des Tabakkonsums und -abhängigkeit (AWMF). Es wurde 2007 vom IFT und der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) veröffentlicht und beinhaltet neueste wissenschaftliche Erkenntnisse.

Vier Säulen der Verhaltenstherapie stellen die Wirkfaktoren des Programms dar: Therapeutische Klärung/Motivationale Klärung, Ressourcenaktivierung, Problemaktualisierung und aktive Hilfe zur Problembewältigung. Die Kursstunden werden in ihrem Aufbau standardisiert nach einem Kursleitermanual strukturiert.

IFT-7-Wochen-Kurs

- Zeitlicher Ablauf:
 - Zeitraum: 7 Wochen
 - 1-2 Gruppenstunden à 90 Minuten/Woche über 7 Wochen
 - 2 Telefontermine à 10 Minuten in der 5. und der 8. Woche
- Inhaltlicher Ablauf:
 - 1. Kurstermin: Rauchen und rauchfreies Leben
 - 2. Kurstermin: Die Ambivalenz des Rauchers
 - 3. Kurstermin: Denkfehler und Alternativen
 - 4. Kurstermin: Vorbereitung der Rauchstopps

RAUCHSTOPP

 - 1. Telefontermin: individuelle Telefonbetreuung
 - 5. Kurstermin: Erfahrungen mit dem Rauchstopp
 - 6. Kurstermin: Identität als rauchfreie Person

- 7. Kurstermin: Zukunftsplanung
- 2. Telefontermin: individuelle Telefonbetreuung

2.9 Finanzierung der Kurse/Studie

Die Tabakambulanz der Psychiatrischen Klinik der LMU München bietet regelmäßig verhaltenstherapeutische Interventionen an, beispielsweise in Form eines dreiwöchigen Kurses nach dem „Rauchfrei Programm“. Die Kursgebühr beträgt hierfür zum Zeitpunkt der Datenerhebung 180 €. Nach Erstattungsantrag an die jeweilige Krankenkasse der Probanden, wonach im Regelfall eine Teil-Kostenübernahme erfolgte, wurde den Studienteilnehmern die Restgebühr erlassen. Zudem wurde eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 40€ geleistet. Weitere anfallende Kosten wurden zunächst aus Klinikmitteln getilgt. Zu nennen wären Kosten für Zeitungsanzeigen, Honorare für zertifiziert Kursleiter, Versicherungspolice für die Studienteilnehmer.

2.10 Studienabbruch und fehlende Werte

Fehlende Werte sind in Längsschnittstudien häufig und können zu verschiedenen Problemen führen, wie Bias der Ergebnisse oder Verlust an Power der statistischen Auswertung.

Abbruchkriterien beim einzelnen Patienten:

Die Untersuchung konnte von dem Patienten jederzeit und ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden.

Als individuelle Abbruchkriterien galten:

- Auftreten von neurologischen Auffälligkeiten, z.B. Krampfanfall, Lähmungserscheinungen, Verwirrtheit
- Auftreten von internistischen Erkrankungen, die eine Therapie notwendig machen
- Versäumnis von mehr als einer Kursstunde mit Stimulation

Abbruchkriterien für die Gesamtstudie:

Besondere Vorkommnisse können den Abbruch der gesamten Studie erfordern. Die Entscheidung über einen notwendigen Studienabbruch lag bei den Leitern der klinischen Studie.

Beim Ausscheiden eines Patienten aus der Studie entstanden diesem keine Nachteile.

Wären im Rahmen der Untersuchung schwerwiegende Komplikationen aufgetreten, wäre die Untersuchung sofort abgebrochen und eine adäquate ärztliche Behandlung begonnen worden. Die Ethikkommission wäre umgehend über das Ereignis informiert worden.

Fehlende Werte kamen zustande durch Studienabbruch der Teilnehmer (Dropout), demzufolge ab Zeitpunkt des Abbruchs keine weiteren Daten mehr erhoben werden konnten. Des Weiteren traten unerwartet fehlende Werte auf bei unvollständigem Ausfüllen der Fragebögen. Zu einem Verlust an verwertbaren Daten kam es außerdem durch Fehler im Labor.

Von den 54 randomisierten Probanden schieden 12 Teilnehmer vorzeitig aus (prä-interventionell n=5, nach Erhalt der ersten tDC-Stimulation n=7). Eine Übersicht mit Angabe der Gründe bietet Tab. 2.4:

Zeitpunkt	n	Gründe	Gruppe	
			Verum	Placebo
Vor Beginn der Interventionen	5	<ul style="list-style-type: none">• Nichterscheinen (n=5)	2	3
Im Kursverlauf	7	<ul style="list-style-type: none">• Rückfall + Abbruchwunsch (n=3)	1	2
		<ul style="list-style-type: none">• > 1 Fehltermin (n=3)	1	2
		<ul style="list-style-type: none">• unbekannter Grund (n=1)		1

Tabelle 2.4: Dropouts

Die Behandlung der fehlenden Werte beschreibt das folgende Kapitel 2.11 „Statistische Auswertung“ detailliert.

2.11 Statistische Auswertung

Verwendete Programme

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistik Software SPSS Version 22.0 für Windows. Für die Textverarbeitung und Tabellen-/ sowie Diagrammerstellung wurden Microsoft Office Excel 14.0, Libre Office Calc 4.3, Libre Office Writer 4.3 genutzt. Die Literaturverwaltung erfolgte mit Citavi 5.

Lagemaße

Alle kategorialen Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben bezogen auf die Gesamtzahl beobachteter Probanden.

Für metrische Daten wurden üblicherweise das arithmetische Mittel mit Standardabweichung angegeben, bei schiefen unsymmetrischen Verteilungen der Median mit Interquartilabstand und Spannweite.

Fehlende Werte

Fehlende Einzelwerte wurden gruppenabhängig mit Mittelwert-Ersetzung behandelt. Bei großer Menge an fehlenden Daten (>75%) wurde der komplette Datensatz der VPN von der Analyse ausgeschlossen. Bei der Analyse der Kontinuierlichen Abstinenzrate wurde ein Intention-to-treat-Verfahren vorgenommen. Nach dem Russell Standard (West et al. 2005) wird empfohlen, Dropouts in Längsschnittstudien über Raucherverhalten im Sinne einer Intention-to-treat-Analyse zu behandeln. In dieser Arbeit wurde nach dieser Methode verfahren und somit in einer konservativen, tendenziell pessimistischen Einschätzung, Studienteilnehmer, die vorzeitig ausschieden, als Raucher gewertet. Dem gegenüber wurde zusätzlich für primäre Outcome-Parameter (CAR, Craving) eine Per-Protokoll-Analyse gestellt, in der nur Probanden berücksichtigt wurden, die das Studienprotokoll erfüllten (zumindest an sechs von sieben Stimulationen teilgenommen). Der abgebildete Effekt mit dieser Methode ist aller Wahrscheinlichkeit nach optimistisch, sodass der reelle Nutzen der Intervention im Mittel angesiedelt sein dürfte.

Statistische Tests

Der Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors. Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurden bei ordinal- oder intervallskallierten Daten bei Normalverteilung mittels t-Test ermittelt. Bei Verletzung der Normalverteilungsannahme und sonst identischen Merkmalen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Bei kategorialen unverbundenen Variablen wurden Unterschiede zwischen zwei oder mehr Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test bzw. bei sehr kleinen Stichproben mittels Exaktem Test nach Fisher beurteilt.

Verbundene normalverteilte Variablen wurden dem Wilcoxon-Rangsummentest zugeführt.

Bei mehr als zwei Gruppen und verbundenen Stichproben wurde jeweils eine 2- bzw. 3-faktorielle ANOVA mit mehrstufigem Messwiederholungsfaktor (Zeit) und Zwischensubjektfaktoren (z.B. Gruppe Placebo/Verum) gerechnet. Mittels Mauchly-Test wurde auf Sphärizität getestet und bei Verletzung der Sphärizitätsannahme eine Greenhouse-Geisser-Korrektur vorgenommen. Damit bei Testung der Messzeitpunkte gegeneinander keine α -Fehler-Kumulierung auftritt, wurde eine Bonferroni-Korrektur dabei vorgenommen.

Das Signifikanzniveau für die α -Fehlerwahrscheinlichkeit von Signifikanztests wurde grundsätzlich auf $\alpha = 0.05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Demographische Daten

Hinsichtlich der demographischen Daten war die Studienpopulation wie folgt charakterisiert (Tab. 3.1):

Die ausgewählten Probanden waren zu Kursbeginn zwischen 22 und 75 Jahre alt ($50,7 \pm 12,3$, Placebo $53,4 \pm 10,7$, Verum $48,0 \pm 13,2$). Bezüglich der Geschlechterverteilung bestand ein ausgeglichenes Verhältnis: Es nahmen 23 Frauen (46,9%) und 26 Männer (53,1%) teil. Auf die Placebogruppe entfielen 14 Frauen und 10 Männer, auf die Verumgruppe entfielen 9 Frauen und 16 Männer. Hinsichtlich des Bildungsstandes war die Struktur der Stichprobe heterogen, die Verteilung ausgeglichen: 36,7% der Teilnehmer ($n=18$, Placebo $n=8$, Verum $n=10$) hatten einen hohen Ausbildungsgrad (Abitur, Fachabitur, Hochschulstudium, Fachhochschulstudium), 32,7% der Teilnehmer ($n=16$, Placebo $n=8$, Verum $n=8$) waren mittleren Ausbildungsstandes (Mittlere Reife) und weitere 30,6% der Teilnehmer ($n=15$, Placebo $n=8$, Verum $n=7$) hatten niedriges Ausbildungsniveau (kein Schulabschluss, Hauptschulabschluss, Berufsausbildung, Volksschulabschluss). Die Hälfte der Teilnehmer ($n=24$, 49%) waren zu Beginn der Studie verheiratet (Placebo $n=14$, Verum $n=10$). Die Gruppe der Nicht-Verheirateten (38,8%) unterteilte sich in die Subgruppen ledig (16,3%), liiert (12,2%), geschieden (8,2%) oder verwitwet (2,0%). Keine Angabe zum Familienstand machten sechs Probanden (12,2%).

3.1.2 Anamnese des Rauchverhaltens

Die Teilnehmer konsumierten im Schnitt pro Tag $21,7 \pm 7$ Zigaretten (Placebo $21,8 \pm 7,6$, Verum $21,7 \pm 6,4$). Es wurden mindestens 10 Zigaretten und maximal 45 Zigaretten pro Tag geraucht. Der mittlere Wert des FTND lag bei 5,4 (Placebo 5,3; Verum 5,5), was einer mittelstarken Tabakabhängigkeit entspricht.

Das Minimum der Raucherjahre lag bei sieben Jahren, das Maximum bei 57 Jahren. Im Schnitt wurde seit $32,4 \pm 12,0$ Jahren geraucht. Die Zahl der jemals unternommenen Abstinenzversuche lag im Mittel bei 4 (Min.=0, Max.=15, Placebo MW $n=3$, Verum $n=5$).

Bei der Baselinemessung lag der expiratorisch gemessene CO-Wert in ppm im Mittel bei $19,2 \pm 9,9$ (Placebo $19,08 \pm 9,6$; Verum $19,32 \pm 10,3$).

Ergebnisse

Bis auf die Variable „Abstinenzversuche“ konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Variable	Stichprobe			p
	Gesamt	Placebo	Verum	
N	49	24	25	
Geschlecht N (%)				
weiblich	23 (46,9)	14	9	0,156 ^a
männlich	26 (53,1)	10	16	
Alter in Jahren (MW/SD)	50,7 ± 12,3	53,4 ± 10,7	48,0 ± 13,2	0,126 ^b
Händigkeit N				
rechts	37	21	16	
links	4	1	3	0,161 ^a
ambivalent	8	2	6	
Ausbildungsgrad N (%)				
hoch	18 (36,7)	8	10	
mittel	16 (32,7)	8	8	0,874 ^a
niedrig	15 (30,6)	8	7	
Bildung in Jahren	10,8 ± 1,8	10,6 ± 1,8	11,0 ± 1,8	0,463 ^b
Familienstand N (%)				
verheiratet	24 (49,0)	14 (70,0)	10 (43,5)	0,125 ^a
nicht verheiratet	19 (38,8)	6 (30,0)	13 (56,5)	
keine Angabe	6 (12,2)			
Zigaretten/Tag T0 (MW/SD)	21,7 ± 7,0	21,8 ± 7,6	21,7 ± 6,4	0,812 ^c
FTND (MW)	5,4	5,3	5,5	0,645 ^b
Abstinenzversuche (MW)	3,9 ± 3,5	2,9 ± 2,8	4,9 ± 3,8	0,033^c
Raucherjahre (MW/SD)	32,4 ± 12,0	34,4 ± 10,9	30,5 ± 12,7	0,259 ^b
CO in ppm T0 (MW/SD)	19,2 ± 9,9	19,08 ± 9,6	19,32 ± 10,3	0,928 ^c

^a Chi-Quadrat-Test, ^b t-Test für unverbundene Stichproben, ^c Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

Tabelle 3.1: Patientenkollektiv der Intention-to-Treat-Analyse

3.1.3 FTND

Durchschnittlich haben Raucher in der BRD einen FTND-Wert von zwei Punkten. Raucher, die an Entwöhnungsprogrammen teilnehmen möchten, sind meist in höherem Maße abhängig und erreichen durchschnittlich fünf Punkte im Test (Kröger 2007). Dies kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt werden: Mehr als die Hälfte der Probanden wiesen eine Punktschnee von fünf oder sechs auf (52%).

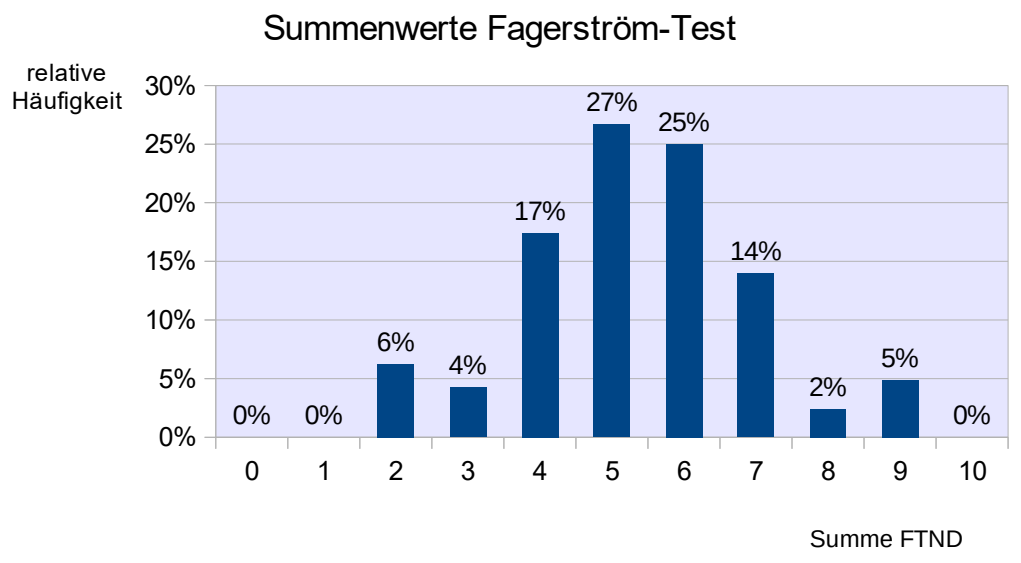


Abbildung 3.1: Ergebnisse des FTND

3.2 Hypothese 1: tDCS-Effekte auf die kurzfristige Abstinenz

Es galt die primäre Fragestellung zu überprüfen: Lässt sich durch tDCS als Add-on-Element zu kognitiv-behavioraler Gruppen-Psychotherapie ein Effekt auf die Aufhörrate im Vergleich zur Placebo-Bedingung feststellen? Betrachtet wurde in dieser Arbeit die akute Auswirkung der Intervention in einem Zeitraum von drei Wochen nach dem Rauchstopp-Tag in der 4. Kursstunde. Es wurde für diese Fragestellung ein Vergleich zwischen konservativer Intention-to-Treat-Auswertung (ITT) und Per-Protokoll-Analyse (PP) vorgenommen. Für die ITT-Analyse wurde der Raucherstatus von Dropouts als Raucher angenommen.

Als Endpunkte für die Abstinenzrate wurde die 7. Kursstunde (T7, 21 Tage nach Rauchstopp-Tag) definiert. Als unabhängige Variablen wurden erhoben: Daten zur Eigenanamnese Raucherstatus (T0, T5, T7), Anzahl der konsumierten Zigaretten pro Tag (T0, T7), Kohlenmonoxid-Gehalt in der Ausatemluft in ppm (T0, T5).

3.2.1 Intention-to-Treat-Analyse

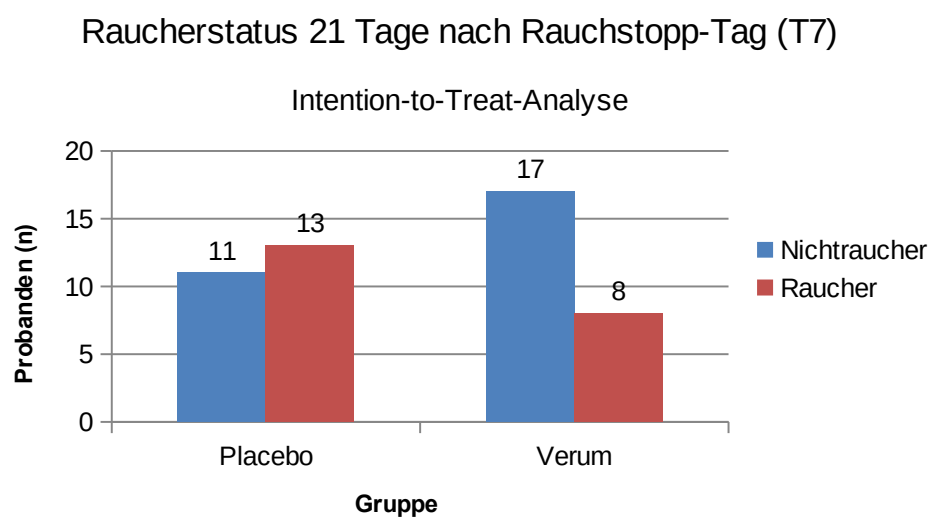


Abbildung 3.2: Intention-to-Treat: Raucherstatus T7 im Gruppenvergleich

Raucherstatus

Es führten 48 Probanden (98%) in Kursstunde 4 kollektiv den Rauchstopp durch. Eine Versuchsperson war bereits nach der ersten Kursstunde ausgeschieden und wurde in dieser

Analyse als Raucher gewertet. Es waren 57,1% der Teilnehmer (n=28) zum Zeitpunkt T7 rauchfrei (Placebo n=11 [45,8%], Verum n=17 [68%]).

In der Intention-to-Treat-Analyse der Probanden ergaben sich bezüglich des Raucherstatus zum Endpunkt T7 kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich ($p=0,154$; Exakter Test nach Fisher).

3.2.2 Per-Protokoll-Analyse

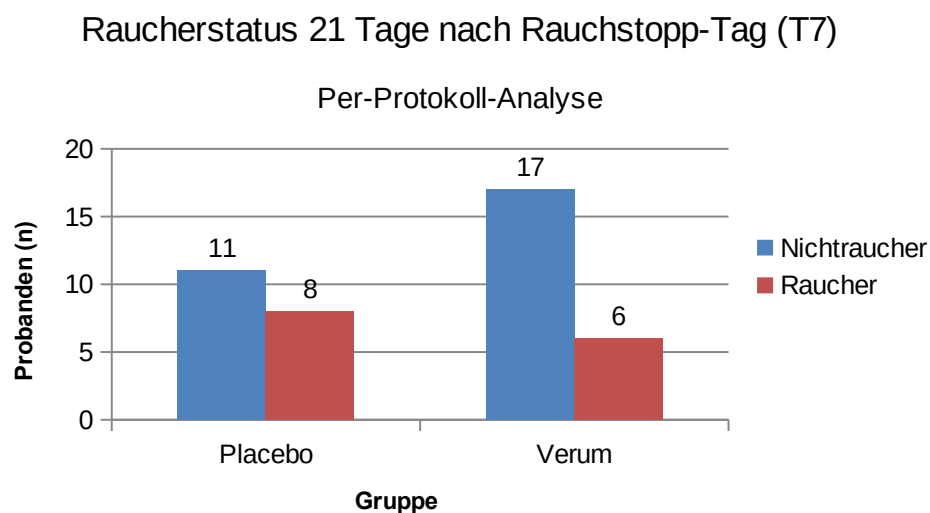


Abbildung 3.3: Per-Protokoll: Raucherstatus T7 im Gruppenvergleich

Raucherstatus

In der Per-Protokoll-Analyse der Probanden ergab sich ebenfalls bezüglich des Raucherstatus zum Endpunkt kein signifikanter Effekt in der Verumgruppe verglichen mit der Placebogruppe ($p=0,34$; Exakter Test nach Fisher).

Nach 21 Tagen (T7) waren 66,7 % (n=28) abstinent (Placebo n=11 [57,9%], Verum n=17 [73,9%]). 34,3% der Probanden rauchten weiterhin (n=12). Die Kohlenmonoxid-Konzentration (CO) in der Ausatemluft der Probanden diente zum Beleg der anamnestischen Daten und unterstützt das beschriebene Ergebnis. Eine Visualisierung des primären Outcomes Raucherstatus in der Per-Protokoll-Analyse findet sich in Abbildung 3.3.

Täglicher Zigarettenkonsum

Die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten wurde zu T0 und T7 erfragt.

Baseline T0

Zu Kursbeginn rauchten die Probanden mindestens 10 und maximal 45 Zigaretten/Tag. Im Schnitt entsprach das einem Konsum von $21,71 \pm 6,97$ Zigaretten (Placebo $21,75 \pm 7,63$, Verum $21,68 \pm 6,43$). Der Median lag für beide Gruppen bei $m=20$, IQR=13 (Placebo) bzw. IQR=5 (Verum).

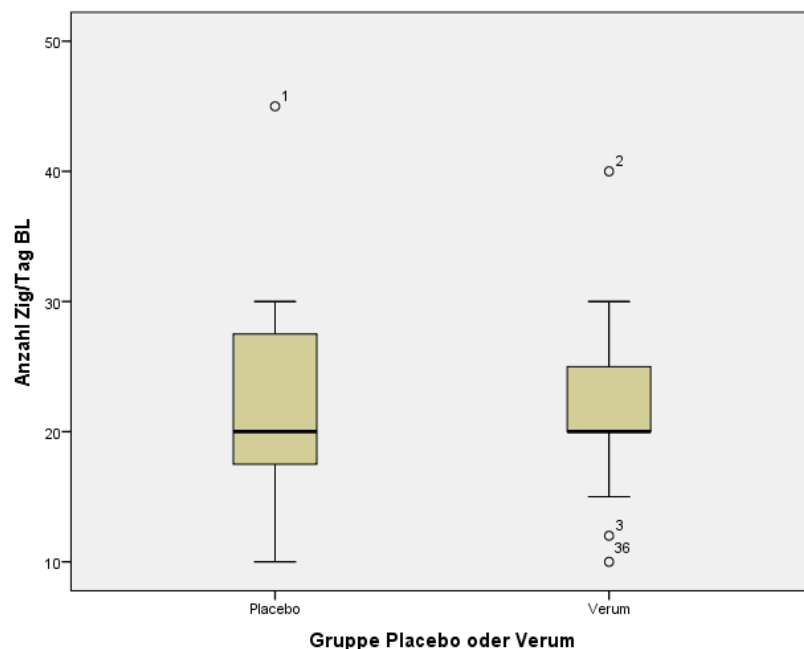


Abbildung 3.4: Zigaretten pro Tag im Gruppenvergleich (Baseline)

7.Kurstunde

Am Ende des Kurses gaben die Teilnehmer eine tägliche Zigarettenanzahl von 0 bis 15 Stück an (Placebo 0 bis 10 Zig./Tag, Verum 0 bis 15 Zig./Tag), Das arithmetische Mittel lag insgesamt bei $2,07 \pm 3,86$ (Placebo $2,11 \pm 3,45$; Verum $2,05 \pm 4,27$). Der Median lag bei Placebo 0,00, IQR=2; bei Verum 0,00; IQR=1.

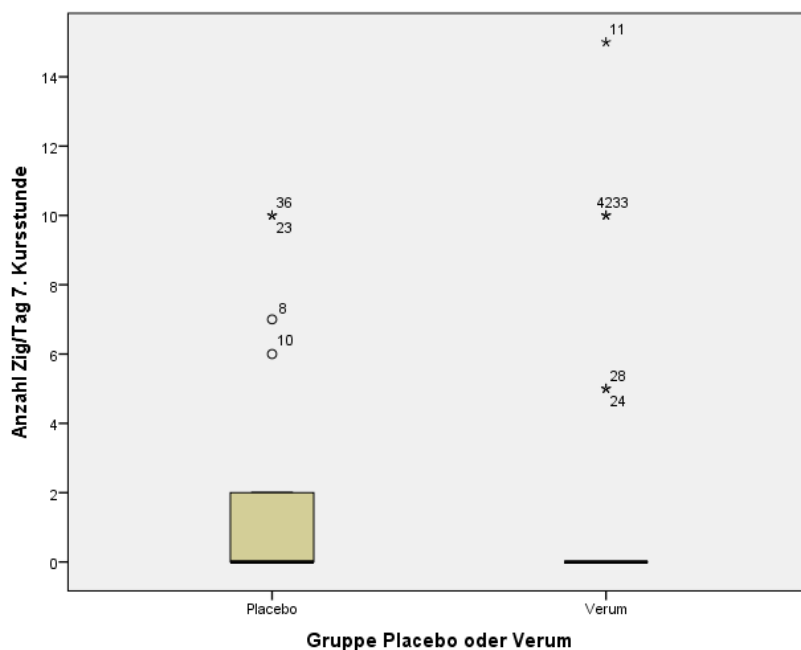


Abbildung 3.5: Zigaretten pro Tag im Gruppenvergleich (Endpunkt)

Reduktion des Konsums bei Rauchern 21 Tage (T7) nach Rauchstopp-Tag

Konnte der Zigarettenkonsum bei den Rauchern zum Endpunkt reduziert werden? Unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich des Parameters Zigaretten pro Tag?

Betrachtet wurde die Gruppe der Probanden, die zum Endpunkt T7 noch Raucher waren (Zig pro Tag >0). Alle Raucher hatten ihren Konsum im Vergleich zum Ausgangswert reduziert und zwar um mindestens 40%. 97,6 % in der PP-Analyse rauchten bei Kursende weniger als 10 Zigaretten täglich. Im Intergruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($F=1,13$, $p=0,31$).

Die verbliebenen Raucher in der Verumgruppe hatten ihren täglichen Zigarettenkonsum um 62,33% reduziert, die Raucher in der Placebogruppe rauchten im Vergleich zum Ausgangswert sogar um 72,92% weniger. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Im Vergleich unter den Geschlechtern ergaben sich zu Kursende für männliche Teilnehmer eine Abstinenzrate von 57,1 %, 42,9 % der Frauen waren in Kursstunde 7 rauchfrei. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,572$; Exakter Test nach Fisher).

CO-Atemtest

Für die Analyse des CO-Atemtest mittels Smokelyzer lagen für zwei Endpunkte Messwerte vor:

Baseline T0

Der kleinste zu T0 gemessene CO-Wert lag bei 5 ppm, das Maximum war 58 ppm. Im Mittel hatten die Teilnehmer (n=49) einen expiratorischen CO-Gehalt von 19,20 ppm \pm 9,95.

5. Kursstunde T5

Die Messwerte (n=40, 81,6%) bewegten sich in dem Bereich von 0-25 ppm, der Mittelwert war 4,93 ppm \pm 6,04.

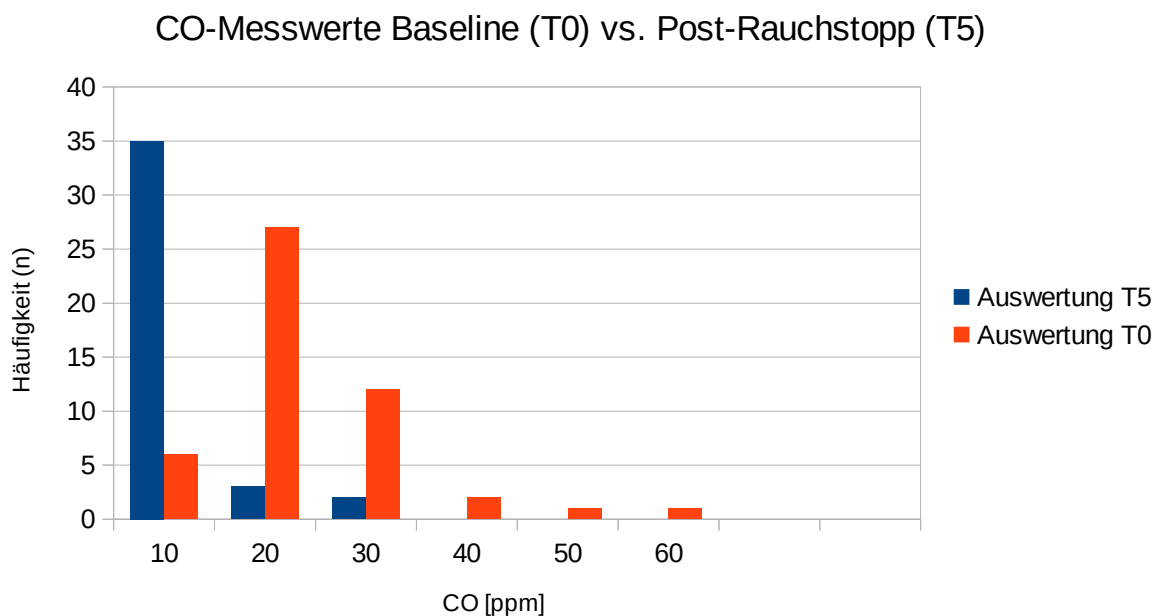


Abbildung 3.6: Gruppierte CO-Messwerte T0 vs. T5

Die Verteilung der CO-Messwerte ist in Abb. 3.6 visualisiert: Dargestellt sind die gruppierten Messbereiche (0-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, >51 in ppm) zu den beiden Messzeitpunkten T0 und T5. Es lässt sich feststellen, dass sich zum Zeitpunkt der Statuserhebung T0 die CO-Werte in deutlich höheren Bereichen verteilten, während sich eine Woche nach Rauchstopp (T5) der Hauptteil in den niedrigeren Bereichen ansiedelt, analog zur reduzierten Anzahl von konsumierten Zigaretten pro Tag.

Korrelation von täglichem Zigarettenkonsum (eigenanamnestisch) und CO-Messung

Raucherstatus		Zigaretten/Tag (MW, SD)	CO in ppm (MW, SD)
Baseline	(n=49)	21,71±6,97	19,20±9,85
Raucher			
1-10 Zig./Tag	(n=2)	10,00±0,00	10,00±2,83
11-20 Zig./Tag	(n=33)	18,61±2,56	18,67±9,88
>20 Zig./Tag	(n=14)	30,71±5,50	21,79±9,83
		Kurstunde 7	Kurstunde 5
Nichtraucher	(n=29)	-	2,48±2,39
Raucher	(n=13)	6,54±4,26	11,36±7,98
1-10 Zig./Tag	(n=12)	5,83±3,56	12,00±8,11
10-20 Zig./Tag	(n=1)	15±0,00	5,00±0,00
>20 Zig./Tag	(n=0)	-	-

Tabelle 3.2: Täglicher Zigarettenkonsum (T0, T7) und CO-Messung (T0, T5)

Zur weiteren Veranschaulichung bietet Tabelle 3.2 einen Überblick über den täglichen Zigarettenkonsum zu T0 und T7, zusammen mit der erhobenen CO-Messung zu T0 und T5. Aufgeteilt nach Rauchstatus (Raucher, Nichtraucher) sowie gruppiert nach Ausmaß des Zigarettenkonsums (0-10 Zig/Tag, 11-20 Zig/Tag, >20 Zig/Tag) lässt sich der Auflistung der korrelierende CO-Wert entnehmen.

3.3 Hypothese 2: tDCS-Effekte auf das Craving

Für die Auswertung gingen drei Variablen aus dem deutschsprachigen Questionnaire on Smoking Urges (QSU-G) ein:

- Gesamtindex Craving (Mittelwert aus Item 1-32)
- Faktor 1 (Absicht zu Rauchen/Erwartung einer positiven Wirkung des Rauchens, Mittelwert aus den Items 4, 5, 6, 9, 11, 17, 21, 25, 27, 28, 32)
- Faktor 2 (Verlangen zu Rauchen/Antizipation einer Entzugsreduktion, Mittelwert aus den Items 2, 3, 7, 13, 18, 19, 24, 29, 30, 31)

Eine Korrektur nach Greenhouse-Geisser wurde hier verwendet, wenn eine Verletzung der Sphärizitätsannahme vorlag.

3.3.1 Effekte über die Zeit und Gruppenzugehörigkeit

Es wurde eine 2-faktorielle ANOVA mit einem 8-stufigen Messwiederholungsfaktor (Zeit T0-T7) und dem 2-stufigen Zwischenssubjektfaktor Gruppe (Placebo/Verum) gerechnet. Mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholung werden die folgenden möglichen Effekte getestet:

Innersubjekteffekte:

- 1 Haupteffekt Zeit: Gibt es eine Veränderung über die Zeit?
- 2 Interaktion Zeit*Gruppe: Hängt die Veränderung über die Zeit von der Gruppenzugehörigkeit ab? Ist die Veränderung über die Zeit für die beiden Gruppen Placebo und Verum unterschiedlich?

Zwischenssubjekteffekte (Haupteffekt Gruppe: Hat die Gruppenzugehörigkeit einen Effekt auf das Craving?) sind in diesem Zusammenhang nicht sinnvoll.

Auswertung QSU Gesamtindex

Haupteffekt Zeit

Gibt es eine Veränderung über die Zeit? In der folgenden Abbildung ist der Verlauf über die Zeit visualisiert.

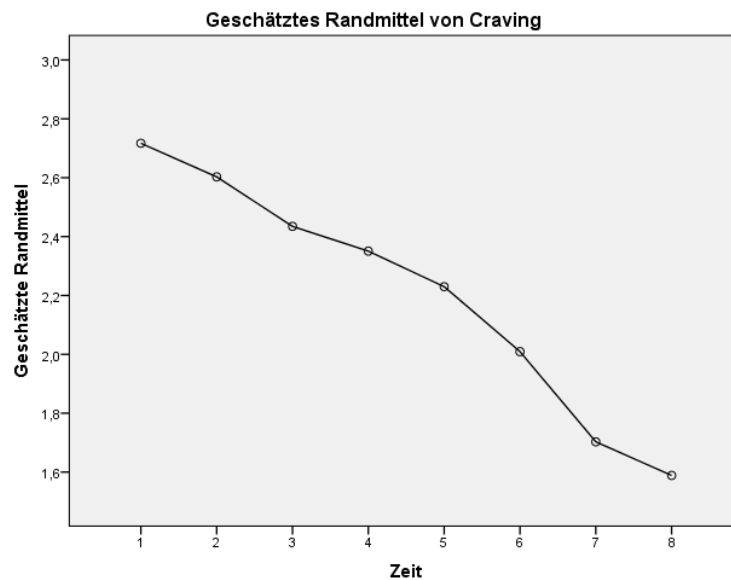


Abbildung 3.7: Zeitlicher Verlauf QSU Gesamtindex Items 1-32

Der Haupteffekt „Zeit“ wird signifikant geschätzt, d.h. es gibt eine signifikante Veränderung über die Zeit. Zwischen welchen Zeitpunkten liegt ein signifikanter Unterschied vor?

Dies wird überprüft mittels paarweiser Vergleiche mit Bonferroni-Korrektur auf Basis der geschätzten Randmittel.

Für den QSU Gesamtindex ergibt für die ersten Kursstunden (T0-T3) eine Signifikanz zu den beiden letzten Kursstunden T6 und T7. In der Rauchstopp-Stunde (T4) ist das Craving mittels Gesamtindex signifikant unterscheidbar zur letzten Kursstunde T7. Für T5 gibt es keinen relevanten Unterschied. In der Folge unterscheiden sich die letzten Kursstunden wieder von den ersten Stunden signifikant, nämlich T6 von T0-T4 und T7 von T0-T5 (Tab. 3.3).

Haupteffekt Interaktion Gruppe*Zeit

Hängt die Veränderung über die Zeit von der Gruppenzugehörigkeit ab? Ist die Veränderung über die Zeit für die beiden Gruppen Placebo und Verum unterschiedlich?

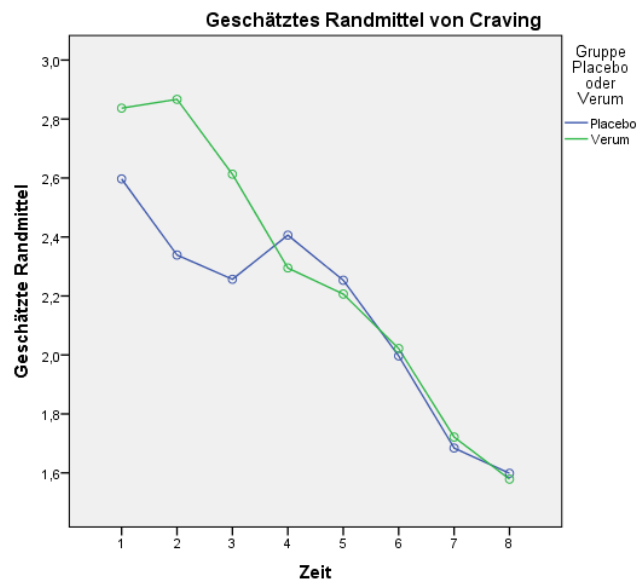


Abbildung 3.8: QSU Gesamtindex für Placebo- und Verumgruppe im zeitlichen Verlauf

Effekt		F	p	η^2
Zeit	F(3.64, 145.71)	= 13.54	<.001	.25
Gruppe	F(1,40)	= .55	.464	.01
Zeit*Gruppe	F(3.64, 145.71)	= 1.03	.392	.03

Tabelle 3.3: QSU Gesamtindex für Zeit und Gruppe: Statistische Effekte

Dieser Effekt hängt nicht von der Gruppenzugehörigkeit ab ($F=1.03$, $p=0.392$).

Auswertung QSU Faktor 1 (Absicht zu rauchen/positive Rauchwirkung)

Haupteffekt Zeit

Gibt es eine Veränderung über die Zeit?

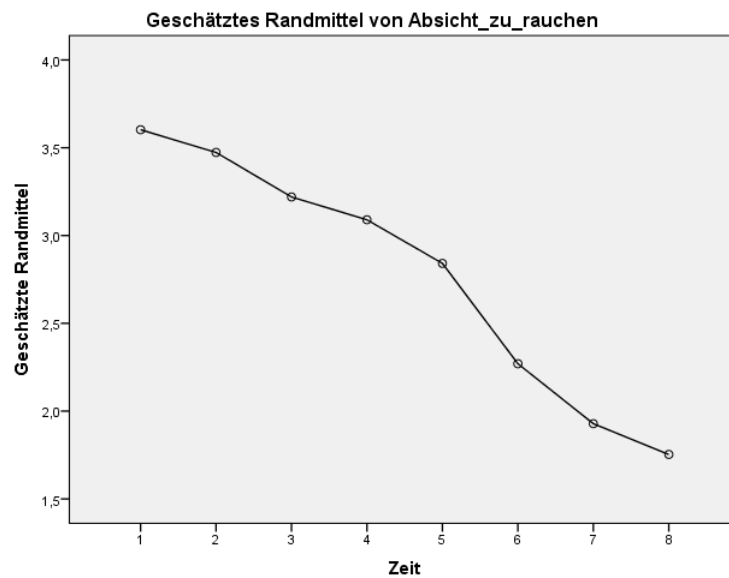


Abbildung 3.9: Zeitlicher Verlauf Faktor 1

Haupteffekt Interaktion Gruppe*Zeit

Hängt die Veränderung über die Zeit von der Gruppenzugehörigkeit ab? Ist die Veränderung über die Zeit für die beiden Gruppen Placebo und Verum unterschiedlich?

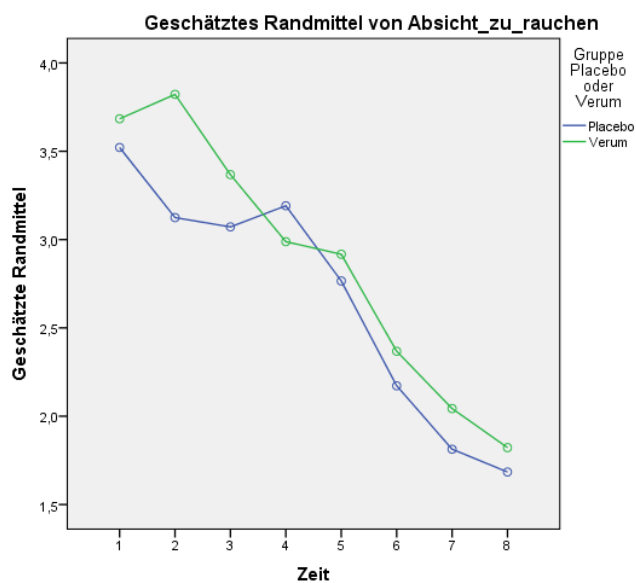


Abbildung 3.10: QSU Faktor 1 für Placebo- und Verumgruppe im zeitlichen Verlauf

Effekt		F	p	η^2
Zeit	F (7, 176.20)	= 23.43	<0,001	.37
Gruppe	F (1,40)	= .71	.40	.02
Zeit*Gruppe	F (4.41, 176.20)	= .72	.59	.02

Tabelle 3.4: QSU Faktor 1 für Zeit und Gruppe: Statistische Effekte

Nur der Haupteffekt „Zeit“ wird signifikant geschätzt, d.h. es gibt eine signifikante Veränderung über die Zeit. Dieser Effekt hängt nicht von der Gruppenzugehörigkeit ab ($F=0,72$, $p=0,59$).

Zwischen welchen Zeitpunkten liegt ein signifikanter Unterschied vor?

Dies wird überprüft mittels paarweiser Vergleiche mit Bonferroni-Korrektur.

Für den QSU F1 (Absicht zu rauchen) ergibt für die ersten Kursstunden (T0-T3) eine Signifikanz zu den Kursstunden nach dem Rauchstopp, also T5, T6 und T7. In der Rauchstopp-Stunde (T4) ist das Craving mittels Gesamtindex signifikant unterscheidbar zu den Kursstunden T6 und T7. Für T5 gibt es einen relevanten Unterschied zu T0, T1 und T2. In der Folge unterscheiden sich die letzten Kursstunden wieder von den ersten Stunden signifikant, nämlich T6 und T7 von T0-T4 (Tab. 3.6).

Auswertung QSU Faktor 2 (Verlangen zu Rauchen)

Haupteffekt Zeit

Gibt es eine Veränderung über die Zeit?

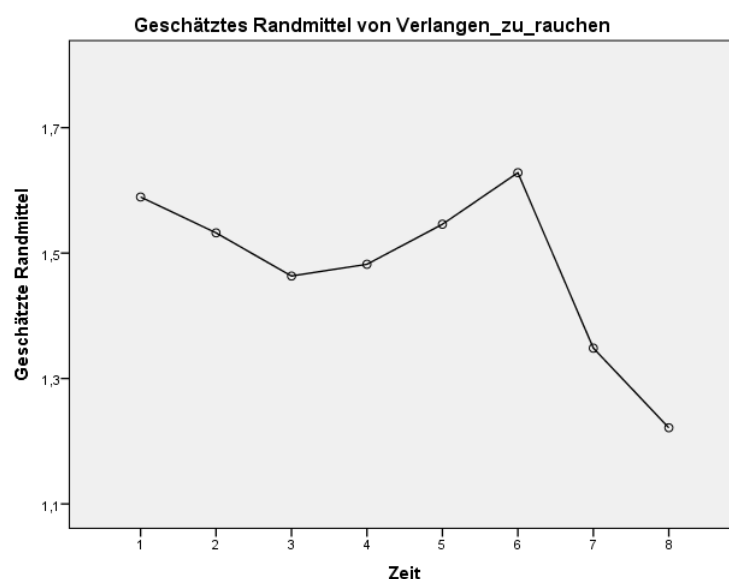


Abbildung 3.11: Zeitlicher Verlauf Faktor 2

Haupteffekt Interaktion Gruppe*Zeit

Hängt die Veränderung über die Zeit von der Gruppenzugehörigkeit ab? Ist die Veränderung über die Zeit für die beiden Gruppen Placebo und Verum unterschiedlich?

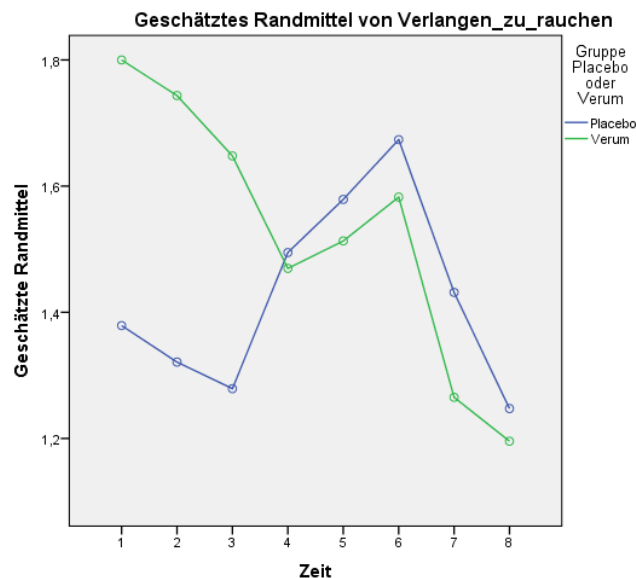


Abbildung 3.12: QSU Faktor 2 für Placebo- und Verumgruppe im zeitlichen Verlauf

Effekt		F	p	η^2
Zeit	F (3.29, 131.45)	= 1.75	.16	.04
Gruppe	F (1, 40)	= .62	.44	.02
Zeit*Gruppe	F (3.29, 131.45)	= 1.58	.19	.04

Tabelle 3.5: QSU Faktor 2 für Zeit und Gruppe: Statistische Effekte

Im Gegensatz zu den beiden vorher beschriebenen Variablen war beim Faktor 2 keiner der Effekte signifikant, d.h. der QSU F2 (Verlangen zu Rauchen) unterliegt keiner statistisch relevanten Veränderung über die Zeit ($F=1.75$, $p=0.16$).

Zwischen welchen Zeitpunkten liegt ein signifikanter Unterschied vor?

Auch der paarweise Vergleich der Messzeitpunkte ergibt keinen signifikanten Unterschied. Dies wird überprüft mittels paarweiser Vergleiche mit Bonferroni-Korrektur (Tab 3.8).

3.3.2 Effekte über die Zeit und Geschlecht

Es wird eine 3-faktorielle ANOVA mit einem 8-stufigen Messwiederholungsfaktor (Zeit T0-T7) und den beiden 2-stufigen Zwischenssubjektfaktoren Gruppe (Placebo/Verum) sowie Geschlecht (männlich/weiblich) gerechnet.

Auswertung QSU Gesamtindex Craving mit Geschlecht

Haupteffekt Interaktion Gruppe*Zeit*Geschlecht

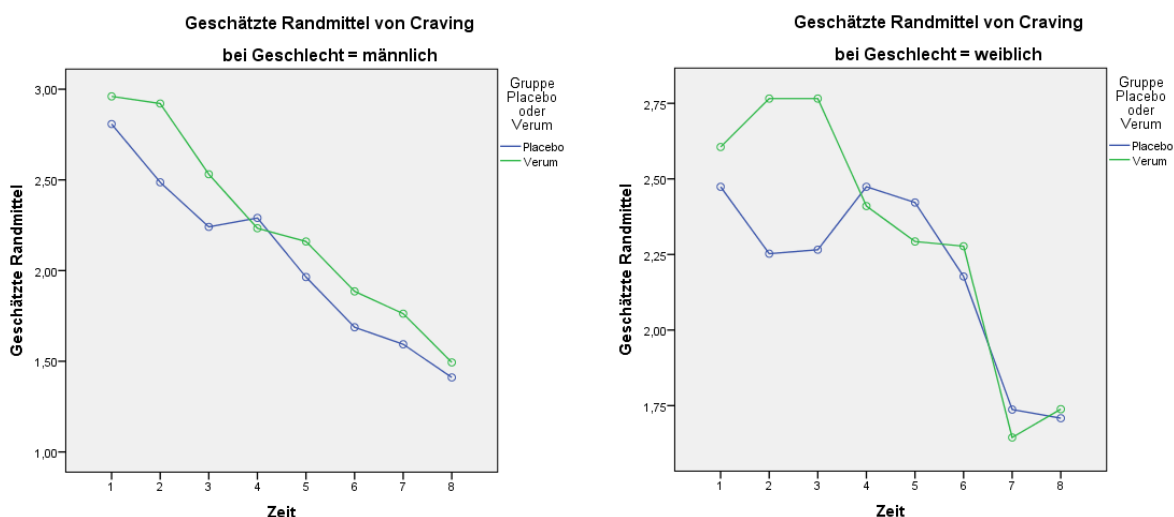


Abbildung 3.13: QSU Gesamtindex für Gruppe und Geschlecht im zeitlichen Verlauf

Effekt		F	p	η^2
Zeit	F (3.63, 137.83)	= 12.54	<.001	.25
Gruppe	F (1, 38)	= .71	.40	.02
Zeit*Gruppe	F (3.63, 137.83)	= .64	.62	.02
Zeit*Geschlecht	F (3.63, 137.83)	= 1.27	.29	.03
Zeit*Gruppe*Geschlecht	F (3.63, 137.83)	= .14	.96	.004

Tabelle 3.6: QSU Gesamtindex für Zeit, Gruppe und Geschlecht: Statistische Effekte

Nur der Haupteffekt „Zeit“ wird signifikant geschätzt, d.h. es gibt eine signifikante Veränderung über die Zeit. Dieser Effekt hängt nicht von der Gruppenzugehörigkeit ab.

Weiterhin wurde nun ein möglicher Effekt der Geschlechtszugehörigkeit auf das Craving untersucht. Es konnte kein Effekt festgestellt werden ($F = 0,14$, $p = 0,96$).

Auswertung QSU Faktor 1 (Absicht zu rauchen/positive Rauchwirkung) mit Geschlecht

Haupteffekt Interaktion Gruppe*Zeit*Geschlecht

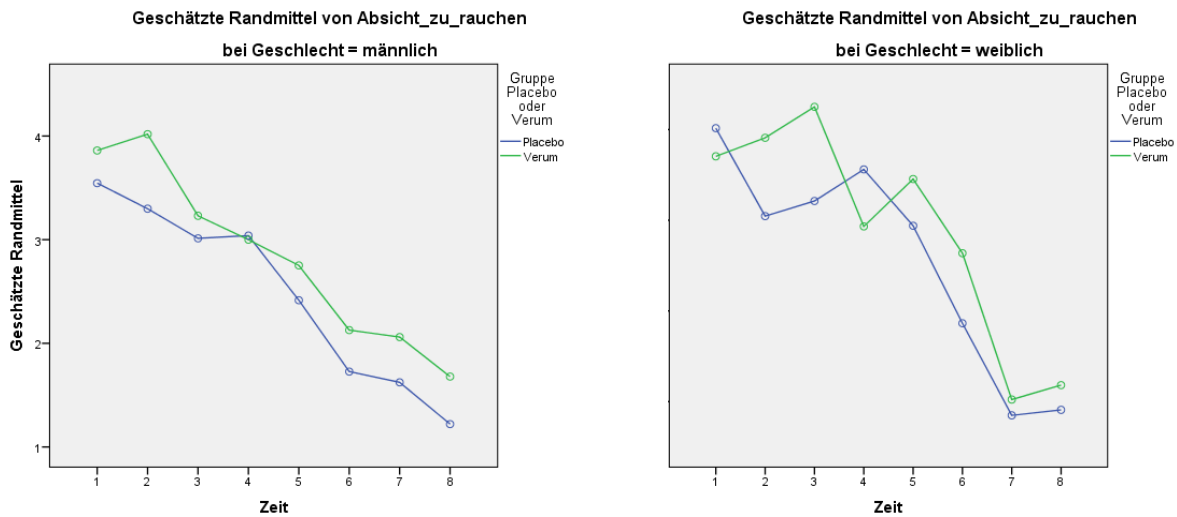


Abbildung 3.14: QSU Faktor 1 für Gruppe und Geschlecht im zeitlichen Verlauf

Effekt		F	p	η^2
Zeit	F (4.44, 168.69)	=21.42	<.001	.36
Gruppe	F (1, 38)	=1.00		
Zeit*Gruppe	F (4.44, 168.69)	=.55	.72	.01
Zeit*Geschlecht	F (4.44, 168.69)	=1.71	.14	.04
Zeit*Gruppe*Geschlecht	F (4.44, 168.69)	=.16	.97	.004

Tabelle 3.7: QSU Faktor 1 für Zeit, Gruppe und Geschlecht: Statistische Effekte

Nur der Haupteffekt „Zeit“ wird signifikant geschätzt, d.h. es gibt eine signifikante Veränderung über die Zeit. Dieser Effekt hängt weder von der Gruppenzugehörigkeit noch Geschlecht ab.

Auswertung QSU Faktor 2 (Verlangen zu rauchen) mit Geschlecht

Haupteffekt Interaktion Gruppe*Zeit*Geschlecht

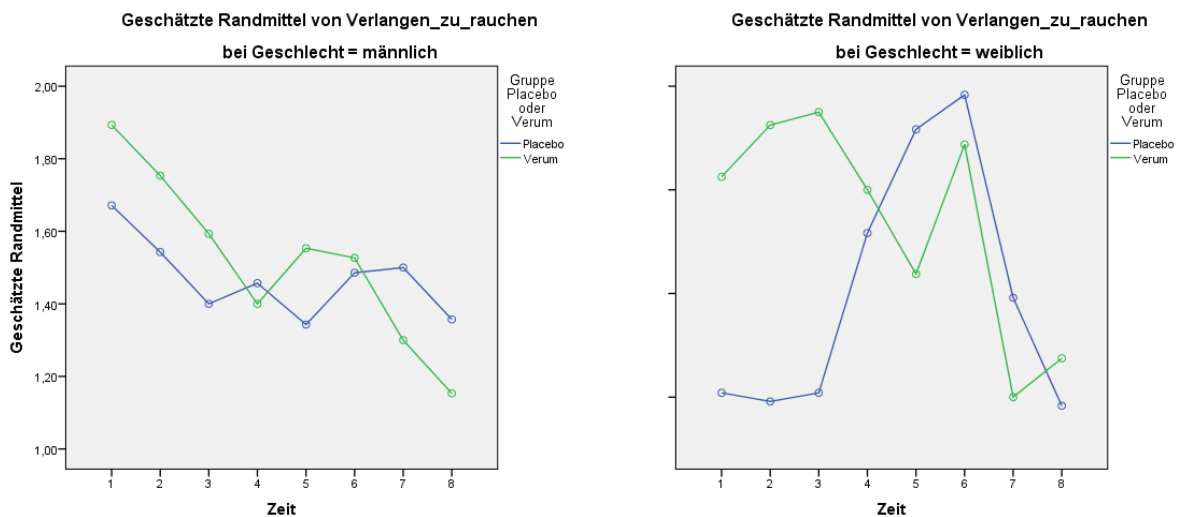


Abbildung 3.15: QSU Faktor 2 für Gruppe und Geschlecht im zeitlichen Verlauf

Effekt		F	p	η^2
Zeit	F (3.25, 123.32)	=1.45	.023	.04
Gruppe	F (1, 38)	=.47	.50	.01
Zeit*Gruppe	F (3.25, 123.32)	=1.09	.36	.03
Zeit*Geschlecht	F (3.25, 123.32)	=.82	.49	.02
Zeit*Gruppe*Geschlecht	F (3.25, 123.32)	=.45	.73	.01

Tabelle 3.8: QSU Faktor 2 für Zeit, Gruppe und Geschlecht: Statistische Effekte

Nur der Haupteffekt „Zeit“ wird signifikant geschätzt, d.h. es gibt eine signifikante Veränderung über die Zeit. Dieser Effekt hängt nicht von der Gruppenzugehörigkeit oder dem Geschlecht ab.

3.3.3 Effekte über die Zeit und Bildungsgrad

Es wird eine 3-faktorielle ANOVA mit einem 8-stufigen Messwiederholungsfaktor (Zeit T0-T7) und den beiden 2-stufigen Zwischenssubjektfaktoren Gruppe (Placebo/Verum) sowie Bildungsgrad (hoch/mittel/niedrig) gerechnet.

Auswertung QSU Gesamtindex mit Bildungsgrad

Haupteffekt Interaktion Gruppe*Zeit*Bildungsgrad

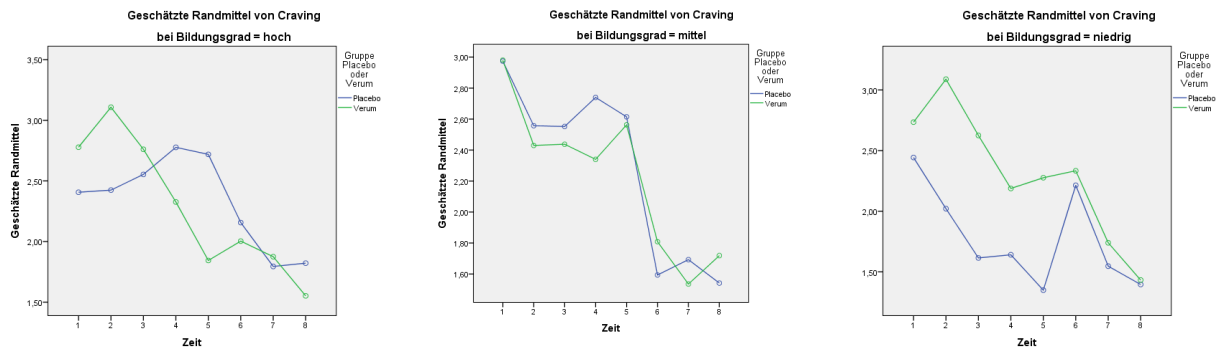


Abbildung 3.16: QSU Gesamtindex für Gruppe und Bildungsgrad im zeitlichen Verlauf

Effekt		F	p	η^2
Zeit	F (3.58, 128.80)	=13.85	>.001	.28
Gruppe	F (1, 36)	=.65	.43	.02
Zeit*Gruppe	F (3.58, 128.80)	=1.00	.41	.03
Zeit*Bildung	F (7.16, 128.80)	=1.48	.18	.08
Zeit*Gruppe*Bildung	F (7.16, 128.80)	=1.09	.38	.06

Tabelle 3.9: QSU Gesamtindex für Zeit, Gruppe und Bildungsgrad: Statistische Effekte

Nur der Haupteffekt „Zeit“ wird signifikant geschätzt, d.h. es gibt eine signifikante Veränderung über die Zeit. Dieser Effekt hängt weder von der Gruppenzugehörigkeit noch von Bildungsgrad ab.

Auswertung QSU Faktor 1 (Absicht zu rauchen/positive Rauchwirkung) mit Bildungsgrad

Haupteffekt Interaktion Gruppe*Zeit*Bildungsgrad

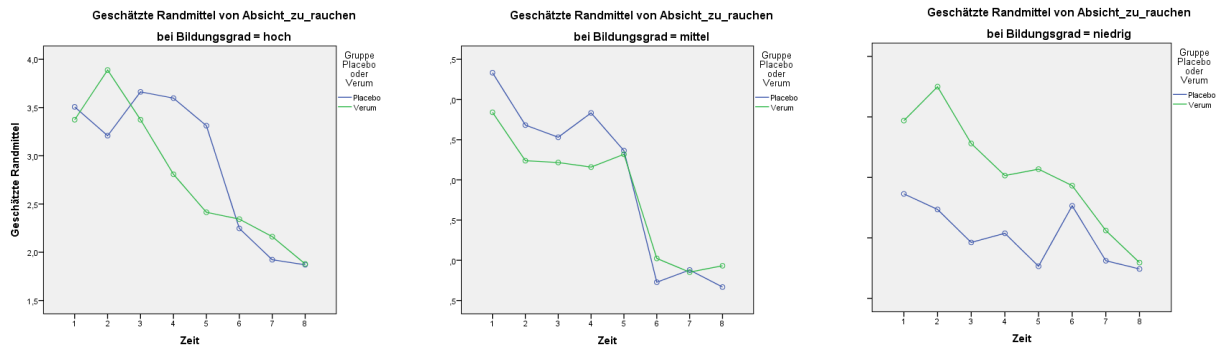


Abbildung 3.17: QSU Faktor 1 für Gruppe und Bildungsgrad im zeitlichen Verlauf

Effekt		F	p	η^2
Zeit	F (4.53, 162.95)	=24.74	<.001	.41
Gruppe				
Zeit*Gruppe	F (4.53, 162.95)	=.80	.54	.02
Zeit*Bildung	F (9.05, 162.95)	=1.70	.09	.09
Zeit*Gruppe*Bildung	F (9.05, 162.95)	=1.34	.22	.07

Tabelle 3.10: QSU Faktor 1 für Zeit, Gruppe und Bildungsgrad: Statistische Effekte

Nur der Haupteffekt „Zeit“ wird signifikant geschätzt, d.h. es gibt eine signifikante Veränderung über die Zeit. Dieser Effekt hängt weder von der Gruppenzugehörigkeit noch Bildungsgrad ab.

Auswertung QSU Faktor 2 (Verlangen zu rauchen) mit Bildungsgrad

Haupteffekt Interaktion Gruppe*Zeit*Bildungsgrad

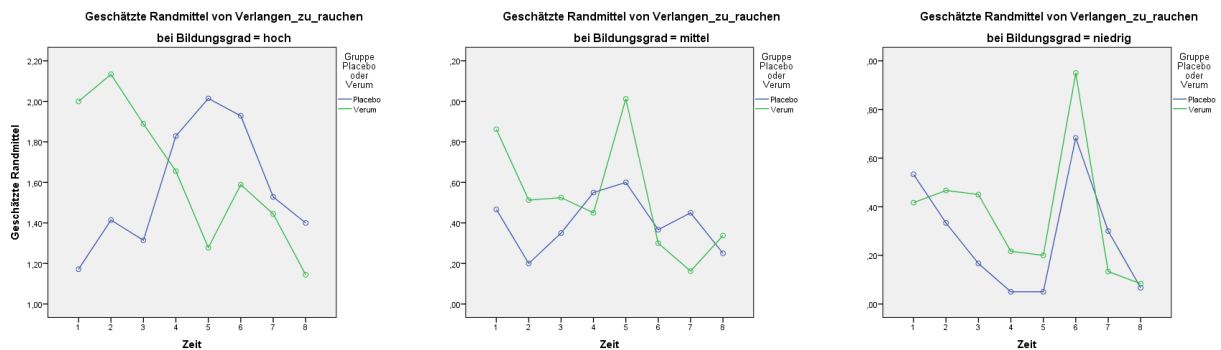


Abbildung 3.18: QSU Faktor 2 für Gruppe und Bildungsgrad im zeitlichen Verlauf

Effekt		F	p	η^2
Zeit	F (3.32, 119.40)	=1.77	.10	.05
Gruppe	F (1, 36)	=.46	.49	.01
Zeit*Gruppe	F (3.32, 119.40)	=1.32	.27	.04
Zeit*Bildung	F (6.63, 119.40)	=1.07	.39	.06
Zeit*Gruppe*Bildung	F (6.63, 119.40)	=1.06	.39	.06

Tabelle 3.11: QSU Faktor 2 für Zeit, Gruppe und Bildungsgrad: Statistische Effekte

In der Analyse von QSU Faktor 2 gibt es weder für den zeitlichen Verlauf, noch für Gruppenzugehörigkeit oder Bildungsgrad ein signifikanten Effekt.

3.3.4 Effekte über die Zeit und Beziehungsstatus

Es wird eine 3-faktorielle ANOVA mit einem 8-stufigen Messwiederholungsfaktor (Zeit T0-T7) und den beiden 2-stufigen Zwischenssubjektfaktoren Gruppe (Placebo/Verum) sowie Beziehungsstatus (verheiratet/nicht verheiratet) gerechnet.

Auswertung QSU Gesamtindex mit Beziehungsstatus

Haupteffekt Interaktion Gruppe*Zeit*Beziehungsstatus

Ergebnisse

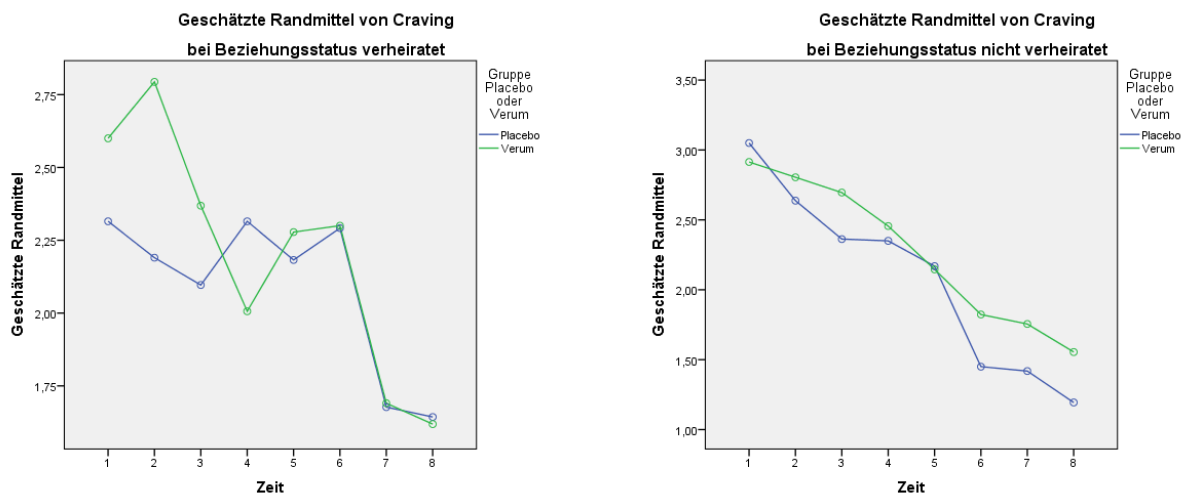


Abbildung 3.19: QSU Gesamtindex für Gruppe und Beziehungsstatus im zeitlichen Verlauf

Effekt		F	p	η^2
Zeit	F (3.74, 130.93)	=12.98	<.001	.27
Gruppe	F (1, 35)	=.80	.38	.02
Zeit*Gruppe	F (3.74, 130.93)	=.40	.80	.01
Zeit*Beziehungsstatus	F (3.74, 130.93)	=2.41	.06	.07
Zeit*Gruppe*Beziehungsstatus	F (3.74, 130.93)	=.55	.69	.02

Tabelle 3.12: QSU Gesamtindex für Zeit, Gruppe und Beziehungsstatus: Statistische Effekte

Nur der Haupteffekt „Zeit“ wird signifikant geschätzt, d.h. es gibt eine signifikante Veränderung über die Zeit. Dieser Effekt hängt weder von der Gruppenzugehörigkeit noch dem Beziehungsstatus ab.

Auswertung QSU Faktor 1 (Absicht zu rauchen/positive Rauchwirkung) mit Beziehungsstatus

Haupteffekt Interaktion Gruppe*Zeit*Beziehungsstatus

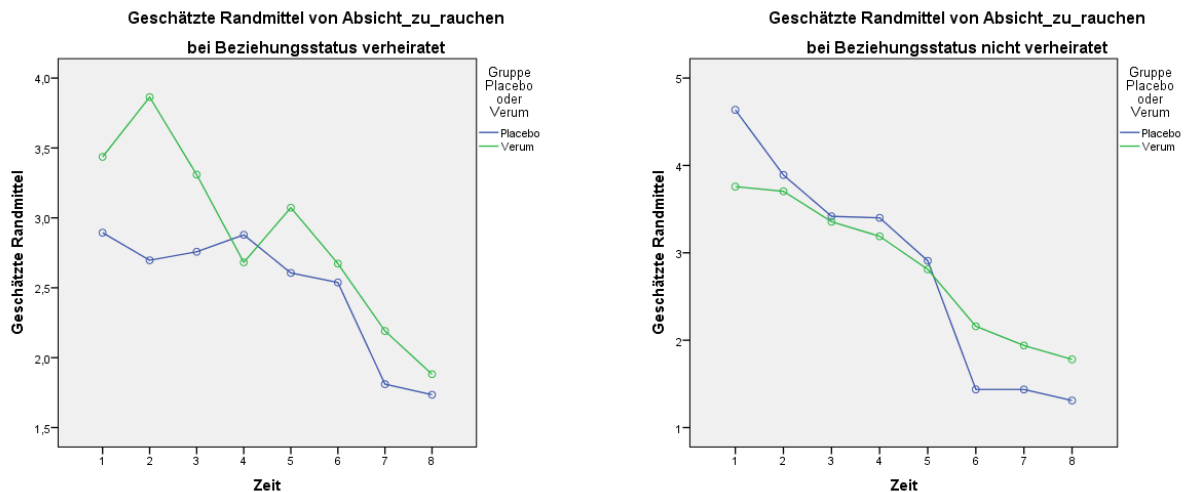


Abbildung 3.20: QSU Faktor 1 für Gruppe und Beziehungsstatus im zeitlichen Verlauf

Effekt		F	p	η^2
Zeit	F (4.94, 205.64)	=23.73	<.001	.40
Gruppe	F (1, 35)	=.73	.40	.02
Zeit*Gruppe	F (4.94, 205.64)	=.74	.60	.02
Zeit*Beziehungsstatus	F (4.94, 205.64)	=3.51	.005	.09
Zeit*Gruppe*Beziehungsstatus	F (4.94, 205.64)	=1.47	.21	.04

Tabelle 3.13: QSU Faktor 1 für Zeit, Gruppe und Beziehungsstatus: Statistische Effekte

Nur der Haupteffekt „Zeit“ wird signifikant geschätzt, d.h. es gibt eine signifikante Veränderung über die Zeit. Dieser Effekt hängt weder von der Gruppenzugehörigkeit noch vom Beziehungsstatus ab.

Auswertung QSU Faktor 2 (Verlangen zu rauchen) mit Beziehungsstatus

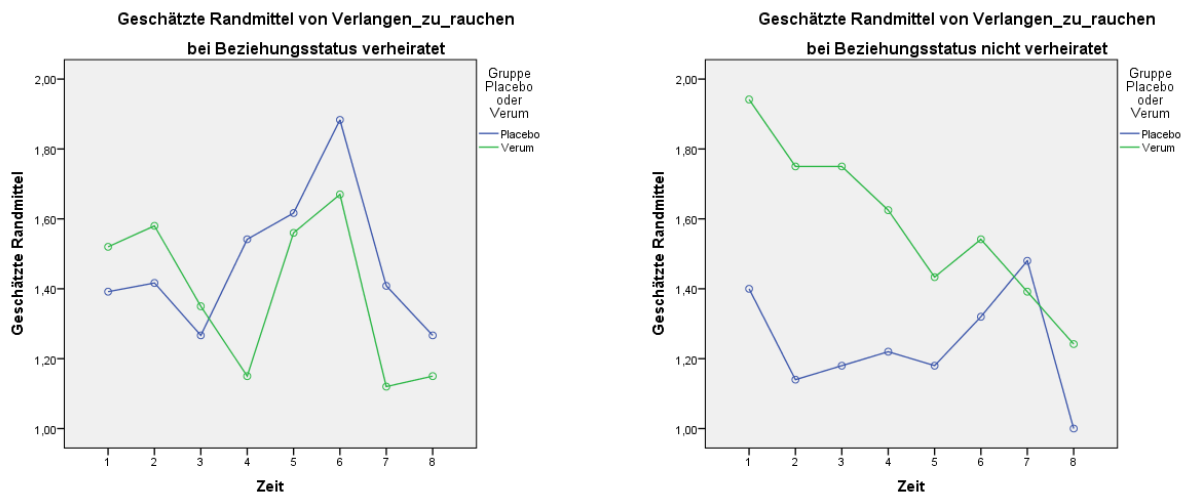


Abbildung 3.21: QSU Faktor 2 für Gruppe und Beziehungsstatus im zeitlichen Verlauf

Haupteffekt Interaktion Gruppe*Zeit*Beziehungsstatus

Effekt		F	p	η^2
Zeit	F (3.24, 113.26)	=1.48	.22	.04
Gruppe	F (1, 35)	= .95	.34	.03
Zeit*Gruppe	F (3.24, 113.26)	=.80	.50	.02
Zeit*Beziehungsstatus	F (3.24, 113.26)	=.88	.46	.03
Zeit*Gruppe*Beziehungsstatus	F (3.24, 113.26)	=.15	.94	.004

Tabelle 3.14: QSU Faktor 2 für Zeit, Gruppe und Beziehungsstatus: Statistische Effekte

Keiner der Effekte wird als signifikant geschätzt, das heißt für QSU F2 gibt es weder im zeitlichen Verlauf, noch in Abhängigkeit von Gruppe oder Beziehungsstatus ein signifikantes Ergebnis.

3.4 Hypothese 3: Somatische Begleitphänomene von anodaler tDCS und Scheinstimulation

Somatosensorische Sensationen wurden systematisch mittels Fragebögen erfasst. Es wurde eine Einteilung vorgenommen in somatosensorische Begleitphänomene (Likert-Skala 1-4) und echten Nebenwirkungen, bei denen eine belastende Empfindung angenommen werden kann (Likert-Skala 5-10). Betrachtet wurde die Intensität der einzelnen somatosensorischen Begleitempfindungen während sowie nach jeder Einzelstimulation. Des weiteren zusammengefasst pro Messzeitpunkt (T1-T7) ein Mittelwert aus allen Begleiterscheinungen pro Stimulation, MAE (Mean of Adverse Events). Außerdem wurde die Häufigkeit von echten Nebenwirkungen betrachtet. Es wurde auf etwaige Gruppenunterschiede getestet.

Keiner der Probanden brach die Stimulation auf Grund von Begleiterscheinungen oder Nebenwirkungen ab. Es musste in keinem Fall medikamentös interveniert werden, abgesehen von der Behandlung von leichtem Kopfschmerz mittels nichtsteroidaler Antiphlogistika (Selbstmedikation der Probanden).

3.4.1 Betrachtung der Intensität somatosensorischer Begleitphänomene

Einzelstimulation

Es wurden von 343 möglichen Stimulationen (7 Sitzungen à 49 Probanden) 303 Stimulationen durchgeführt. Davon waren 160 (53%) anodale tDCS und 143 (47%) Scheininterventionen. Ohne Dropouts wären es 168 (49%) Placeboanwendungen und 175 (51%) aktive Anwendungen gewesen. Von den nicht stattgefundenen Sitzungen (n=40) waren 25 Scheinanwendungen und 15 Verum-Stimulationen. Das entspricht einer Ausfallrate von 11,7%.

Insgesamt waren die beschriebenen Begleitempfindungen in einem sehr milden Bereich (Minimum 1,24 bis Maximum 2,65; Skala 1-10). Kribbeln während der Stimulation war dabei mit einem NRS-Wert von $2,65 \pm 1,68$ (MW/SD) die intensivste Empfindung, gefolgt von Brennen während der Stimulation (MW/SD: $2,43 \pm 1,83$) und Brennen nach der Stimulation (MW/SD $2,15 \pm 1,46$). Die folgenden Tabelle 3.15 fasst die Intensität der bei den Stimulationen aufgetretenen somatosensorischen Begleitsensationen für die Gesamtheit der Stimulationen (n=303) sowie für die Gruppen getrennt (Placebo n=143, Verum n=160) zusammen.

Die erfassten Sensationen lagen im Schnitt jederzeit im milden bis sehr milden Bereich (<5 Punkte, Likert-Skala). Keine der erfassten Empfindungen wurde in den Gruppen in relevantem Maße unterschiedlich beschrieben.

Intensität der somatosensorischen Begleitphänomene: Analyse der Einzelstimulation				
	<u>Alle Stimulationen</u>	<u>Verumstimulation</u>	<u>Placebostimulation</u>	<u>Verum vs. Placebo (p)^a</u>
N	303	160	143	
WÄHREND STIMULATION	MW/SD	MW/SD	MW/SD	
Schmerz	1,52 ± 1,18	1,58 ± 1,26	1,46 ± 1,11	n.s.
Kribbeln	2,65 ± 1,68	2,65 ± 1,68	2,37 ± 1,87	n.s.
Brennen	2,43 ± 1,83	2,52 ± 1,60	2,33 ± 2,07	n.s.
Müdigkeit	1,71 ± 1,13	1,63 ± 1,08	1,79 ± 1,19	n.s.
Nervosität/Unruhe	1,29 ± 0,69	1,29 ± 0,67	1,29 ± 0,72	n.s.
Konzentrationsstörung	1,45 ± 1,06	1,54 ± 1,20	1,35 ± 0,91	n.s.
Sehstörung	1,30 ± 0,90	1,35 ± 1,07	1,26 ± 0,69	n.s.
Kopfschmerz	1,44 ± 0,76	1,31 ± 0,52	1,59 ± 0,93	n.s.
Unangenehme Stimulation	1,72 ± 1,36	1,78 ± 1,48	1,66 ± 1,25	n.s.
Angst vor der Stimulation	1,24 ± 0,74	1,26 ± 0,87	1,21 ± 0,60	n.s.
NACH DER STIMULATION	MW/SD	MW/SD	MW/SD	
Schmerz	1,38 ± 0,89	1,27 ± 0,57	1,51 ± 1,14	n.s.
Kribbeln	1,71 ± 0,93	1,65 ± 0,72	1,78 ± 1,12	n.s.
Brennen	2,15 ± 1,46	1,81 ± 0,84	2,51 ± 1,86	n.s.
Müdigkeit	1,61 ± 1,04	1,62 ± 1,02	2,51 ± 1,86	n.s.
Nervosität/Unruhe	1,24 ± 0,64	1,18 ± 0,36	1,29 ± 0,84	n.s.
Konzentrationsstörung	1,32 ± 0,81	1,43 ± 0,95	1,19 ± 0,63	n.s.
Sehstörung	1,32 ± 0,94	1,42 ± 1,17	1,23 ± 0,64	n.s.
Kopfschmerz	1,52 ± 0,80	1,40 ± 0,70	1,65 ± 0,88	n.s.

^a Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 3.15: Intensität der somatosensorischen Begleitphänomene

Messzeitpunkte

Die Ergebnisse eines Summenscores aus allen Bewertungen pro Zeitpunkt dividiert durch die Anzahl der Items bilden für jeden Zeitpunkt separat den "Mean of Adverse Effects" (MAEs) einer einzelnen tDCS ab. Betrachtet wurden 18 Items, bei denen die Intensität bewertet worden war. Während tDCS: Schmerz, Kribbeln, Brennen, Müdigkeit, Nervosität/Unruhe, Konzentrationsschwierigkeiten, Sehstörung, Kopfschmerz, unangenehme Stimulation. Nach tDCS: Schmerz, Kribbeln, Brennen, Müdigkeit, Nervosität/Unruhe, Konzentrationsschwierigkeiten, Sehstörung, Kopfschmerz und Missempfindungen.

Für den Fall, dass zum betrachteten Zeitpunkt keine Begleitempfindung aufgetreten war, wurden 18 Punkte vermerkt (1=Empfindung nicht aufgetreten). Maximaler Punktwert entsprach demnach 180 Punkten (10=Empfindung extrem). Zur Berechnung des MAEs wurde die Summe durch die Anzahl der Items (=18) geteilt. Eine Einteilung der Intensität anhand Punktwerten im Summenscore wurde wie folgt vorgenommen: 1 = keine, 2-4 = mild, 5-7 = mittel, >8 = stark. Auch hier wurde der Cut-off-Wert von ≥ 5 definiert, um eine belastende Nebenwirkung zu beschreiben.

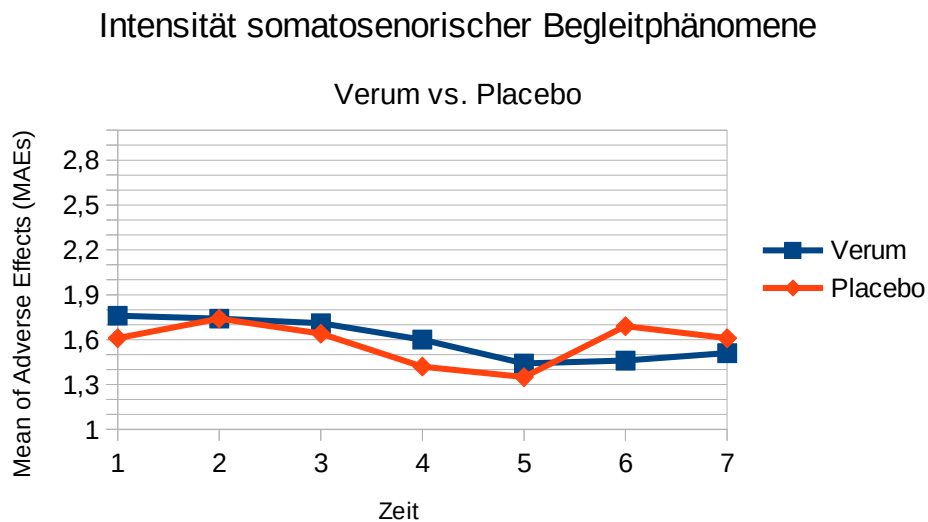


Abbildung 3.22: Intensität des Begleitphänomens im zeitlichen Verlauf

Im Mittel lag die Intensität der Empfindung zu jedem Zeitpunkt im milden Bereich: $1,40 \pm 0,51$ (T5) bis $1,74 \pm 1,01$ (T2).

3.4.2 Betrachtung der Häufigkeit von Nebenwirkungen

Hierbei wurden einzelne Items nach absoluter und relativer Häufigkeit analysiert, die von den Probanden mit einem Wert >5 auf der Likert-Skala des Fragebogens angegeben wurden. Es wurde unterschieden zwischen Messzeitpunkt „während tDCS“ und „nach tDCS“. Es wurde auf Gruppenunterschiede untersucht.

Stimulationen gesamt

Am häufigsten traten pro Stimulation währenddessen ein Kribbeln (n=57, 19%), Brennen (n=48, 16%) sowie Müdigkeit (n=27, 9%) auf. Es folgten in der Häufigkeit eine als unangenehm empfundene Stimulation (n=23, 8%), Konzentrationschwierigkeiten (n=20, 7%), Schmerz (n=18, 6%), Kopfschmerz (n=13, 4%), Sehstörung (n=11, 4%) Nervosität/Unruhe (n=10, 3%) und Angst vor der Stimulation (n=9, 3%).

Nach der Intervention wurden in absteigender Häufigkeit Brennen (n=35, 12%), Müdigkeit (n=19, 6%), Kribbeln (n=15, 5%), Sehstörung (n=12, 4%), Schmerz (n=12, 4%), Kopfschmerz (n=12, 4%), Konzentrationsstörung (n=7, 2%) sowie Nervosität/Unruhe (n=7, 2%) beschrieben.

Verumstimulationen

Während der Verumstimulation (n=160) wurden am häufigsten Kribbeln (n=35, 22%), Brennen (n=28, 17%) sowie gleichermaßen Müdigkeit (n=13, 8%) und Konzentrationsstörungen (n=13, 8%) beschrieben. Es folgten: unangenehme Stimulation (n=10, 6%), Schmerz (n=8, 5%), Sehstörung (n=8, 5%), Angst vor der Stimulation (n=7, 4%), Kopfschmerz (n=4, 2%), Nervosität/Unruhe (n=4, 2%).

Demgegenüber verteilten sich nach der Anwendung die Sensationen folgendermaßen: Brennen (n=11, 7%), Müdigkeit (n=19, 12%) sowie Kribbeln (n=15, 9%). Gleichermaßen vertreten waren Sehstörung, Schmerz sowie Kopfschmerz mit n=12 (8%). Zuletzt rangierten Konzentrationsstörung (n=7, 4%) und Nervosität/Unruhe (n=7, 4%).

Placebostimulationen

Die beschriebenen Sensationen in der Placebogruppe (n=143) während tDCS waren in absteigender Häufigkeit wie folgt von den Probanden angegeben: Kribbeln (n=22, 15%), Brennen (n=20, 14%), Müdigkeit (n=14, 10%), unangenehme Stimulation (n=13, 9%), Schmerz (n=10, 7%), Kopfschmerz (n=9, 6%), Konzentrationsstörungen (n=7, 5%), Nervosität/Unruhe (n=6, 4%) und zuletzt Sehstörungen (n=3, 2%) und Angst vor der Stimulation (n=2, 1%).

Nach Placebostimulationen gaben die Teilnehmer Brennen (n=24, 17%), Schmerz (n=10, 7%), Kribbeln (n=8, 6%), Müdigkeit (n=8, 6%), Kopfschmerz (n=7, 5%), Nervosität/Unruhe (n=5, %), Konzentrationsstörungen (n=2, 1%) und Sehstörung (n=2, 1%) an.

Effekte zwischen den Gruppen

Während der tDCS wurde bei der Verum-Anwendung signifikant häufiger ein Kribbeln beschrieben ($p < 0,001$). Für keine der anderen analysierten Nebenwirkungen konnte ein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Nach der Intervention empfanden Teilnehmer aus der Scheinstimulationsgruppe häufiger ein Brennen sowie Schmerz. In der Verumgruppe konnte ein Effekt für Sehstörung erfasst werden. Die folgende Tabelle 3.16 bietet einen Überblick.

Während tDCS					Nach tDCS				
Nebenwirkung	Verum	Placebo	p		Nebenwirkung	Verum	Placebo	p	
	n	n	n			n	n	n	
Kribbeln	57	35	22	,000**	Brennen	35	11	24	0,028*
Brennen	48	28	20	n.s.	Kribbeln	15	7	8	n.s.
Müdigkeit	27	13	14	n.s.	Müdigkeit	19	11	8	n.s.
Unangenehme Stimulation	23	10	13	n.s.	Sehstörung	12	10	2	0,021*
Konzentrationsstörung	20	13	7	n.s.	Schmerz	12	2	10	0,021*
Schmerz	18	8	10	n.s.	Kopfschmerz	12	5	7	n.s.
Kopfschmerz	13	4	9	n.s.	Konzentrationsstörung	7	5	2	n.s.
Sehstörung	11	8	3	n.s.	Nervosität/Unruhe	7	2	5	n.s.
Nervosität/Unruhe	10	4	6	n.s.					
Angst	9	7	2	n.s.					

n=Anzahl der Stimulationen, bei denen jemals eine Nebenwirkung aufgetreten ist (≥ 5 auf der Likert-Skala 1-10)

* signifikant (Chi-Quadrat-Test), $p < 0,05$, ** signifikant (Chi-Quadrat-Test), $p < 0,01$

Tabelle 3.16: Häufigkeit von Nebenwirkungen bei tDCS

3.5 Hypothese 4: tDCS als Tool in Doppelblindstudien

Um Effekte einer Intervention zuverlässig prüfen und quantifizieren zu können, ist die Anwendbarkeit in Doppelblindstudien hilfreich. Mangelhafte Verblindung auf Seiten der Versuchspersonen sowie der Anwender kann zu Verzerrungen im Therapieergebnis und zu Fehleinschätzungen bezüglich der Effektivität der zu prüfenden Intervention führen. Ziel dieser Hypothese war es, mittels einer Guess-Frage in der letzten Kursstunde (T7), die subjektive Einschätzung der Probanden zum erhaltenen Stimulationsmodus zu ermitteln und hinsichtlich der Übereinstimmung mit der tatsächlich erhaltenen Stimulation zu vergleichen. „Vermuteter Modus“ und „tatsächlicher Modus“ sollten sich nicht überdurchschnittlich oft entsprechen, um eine Diskriminationsmöglichkeit von Placebo- und Verum-Bedingung auszuschließen und somit tDCS als geeignetes Werkzeug für Doppelblindstudien zu bestätigen.

Guess-Frage

Insgesamt beantworteten 33 Probanden in der 7. Kursstunde die Guess-Frage, wovon 16 Stimulationen der Placebo-Gruppe zugeordnet gewesen waren und 17 Stimulationen der Verum-Gruppe. Von den 49 randomisierten Probanden fehlten von 16 Teilnehmern die Angaben zu dieser Frage. Gründe sind Dropout, bevor die Frage gestellt wurde, Fehltermin sowie organisatorische Gründe (Fragebogen wurde nicht ausgehändigt).

Es nahmen 39,4% (n=13) der Teilnehmer an, eine Placebo-Stimulation erhalten zu haben, 60,6 % (n=20) der Probanden waren der Meinung, der Verumgruppe anzugehören.

Es ergab sich insgesamt eine Übereinstimmung zwischen geratenem und tatsächlichem Modus von 66,7 % (n=22). Die Übereinstimmung zwischen vermutetem Stimulationsmodus und tatsächlich applizierter tDC-Behandlung war nicht höher als nach dem Zufall bei erwartetem Testanteil von 0,5 zu erwarten gewesen wäre ($p = 0,08$, Binomialtest).

Einschätzung der Probanden	Tatsächliche Stimulationsbedingung		Gesamt n (%)
	Verum n (%)	Placebo n (%)	
„Ich glaube, ich hatte Verum-Bedingung.“	13 (76,5)	7 (43,8)	20 (60,6)
„Ich glaube, ich hatte Placebo-Bedingung.“	4 (23,5)	9 (56,3)	13 (39,4)
	17 (100)	16 (100)	33 (100)

Tabelle 3.17: Ergebnisse der Guess-Frage

4 Diskussion

4.1 Methodendiskussion

4.1.1 Rekrutierungsverfahren

Die Motivation der Probanden, mit dem Rauchen aufzuhören, zusammen mit der Bereitschaft, für dieses Ziel einen verhältnismäßig großen Aufwand zu betreiben, ist für die Durchführung dieser zeitintensiven Studie von erheblicher Wichtigkeit. Es bietet sich daher an, bereits während der Akquise ausreichend motivierte Probanden zu gewinnen.

Zunächst war das Vorgehen gewesen, die interessierten Teilnehmer nach einem einmaligen Telefonat, bei dem Ausschlusskriterien abgefragt wurden, bereits zur Baselineuntersuchung mit anschließendem terminierten MRT einzubestellen. Während des ersten Rekrutierungsdurchlaufs war ein überdurchschnittlich hoher Dropout zu verzeichnen gewesen. Unter diesen Umständen war die weitere Durchführung der Studie ernsthaft gefährdet gewesen. Durch Anpassung der Auswahl der Probanden konnte dem entgegen gewirkt werden:

Es wurde für Teilnehmer, die auf die Zeitungsanzeige Interesse bekundet hatten, ein Informationsabend veranstaltet. Zur Datenerhebung und Randomisierung wurden nun nur Teilnehmer ausgewählt, die zuvor mehrfach ihr Interesse bekundet hatten: Reaktion auf die Zeitungsanzeige, Erscheinen bei dem Informationsabend, anschließend telefonische Rückmeldung durch den Interessenten zur verbindlichen Terminvereinbarung.

Dieses Vorgehen hat sich im Verlauf der Studie als wirkungsvolle Maßnahme zur Erhöhung der Compliance erwiesen. Wir erklären uns diesen Umstand mit einer prinzipiell höheren Therapiemotivation bei Probanden, die bereit sind, Zeit in eine Informationsveranstaltung zu investieren. Zudem erscheinen gegenseitiges Kennenlernen und umfassende Vorabinformation als Kriterien, die möglicherweise zu einer verminderten Abbruchrate führen können.

4.1.2 Stimulationsparameter

Bei der Auswahl der Stimulationsparameter orientierte sich diese Arbeit an den Konzepten bereits vorliegender Studien zu transkranieller Hirnstimulation. Kriterien, die Einfluss auf Effekte sowie Sicherheit der Intervention haben, sind hauptsächlich Polarität, Intensität und Dauer der Stimulation, die Elektrodengröße und -platzierung sowie das verwendete Kontaktmedium zwischen Haut und Elektrode.

Ein Überblick über den „State of the Art“ der transkraniellen Gleichstromstimulation fasst die derzeit praktikable und wirkungsvolle Vorgehensweise zusammen. Somit liegt für Studien dieser Art ein Sicherheitsprotokoll von Nitsche und Paulus vor (Nitsche et al. 2008).

Um Modifikationen an der Membranpolarität der Neuronen zu verursachen, sind Voraussetzungen bezüglich der Stromstärke gegeben. Die Stromstärke bestimmt die Stärke des elektrischen Feldes unter der Elektrode (PURPURA & MCMURTRY 1965). Je größer die Stromstärke, umso ausgeprägter der Effekt (Nitsche et al. 2003; Nitsche & Paulus 2001). Um Effekte, die über die Stimulation hinaus anhalten, zu erzielen, ist die Dauer der tDCS relevant. Bis zu 30 Minuten Stimulation sind bisher als gesundheitlich unbedenklich erprobt worden (Russo et al. 2013; Fecteau et al. 2014), in den meisten Protokollen werden 20 Minuten angewendet. Grund hierfür ist der ab dieser Zeitdauer nachweisbare anhaltende Effekt in der Aktivität der Neuronen von bis zu 90 Minuten (Nitsche & Paulus 2000). Die Stromdichte (mA/cm^2) variiert in den Protokollen bisher zwischen 0,029 und 0,08 (Nitsche et al. 2008). Eine Ausweitung dieser Begrenzung ist in weiteren Studien zu erwarten. Allerdings ist bei Erhöhung der Stromstärke zu bedenken, dass hierbei tiefer liegende Gruppen von Nervenzellen ebenfalls stimuliert werden. Möglicherweise hat die Aktivitätserhöhung tiefer liegender Nervenzellen nicht den entsprechenden Effekt, wie es bei oberflächlich gelegenen Neuronen der Fall ist. Tatsächlich könnte sich der Effekt sogar umkehren (CREUTZFELDT et al. 1962). Daher sollte bei Ausweitung der Studienprotokolle immer die Dauer der Stimulation erweitert werden, nicht primär die Stromstärke.

Üblicherweise werden Elektroden aus Gummi zwischen 25 und 35 cm² verwendet. Zu Bedenken ist hier der Aspekt der eingeschränkten Fokalität der Stimulation, vor allem je kleiner das Zielareal im Gehirn ist. Bei besonders kleinen Strukturen ist die Beteiligung umliegender Gewebe kaum zu verhindern. Eine Möglichkeit, die Fokalität der Stimulation zu verbessern, besteht in der Verkleinerung der Elektroden (Nitsche et al. 2007). Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass nun entweder die Stromdichte sinkt (bei gleichbleibender Stromstärke) oder die Stromstärke erhöht werden muss, um die ursprüngliche Stromdichte beizubehalten. Beides ist nur in begrenztem Rahmen möglich. Eine verminderte Stromdichte führt möglicherweise zu fehlenden Effekten, eine erhöhte Stromstärke zu unerwünschten Nebenwirkungen. Daher stellt die Größe der Schwammelektroden, wie in dieser Arbeit verwendet, einen als sicher erwiesenen Kompromiss dar, mutmaßlich zu Lasten der Fokalität.

Das Kontaktmedium zwischen Schwammelektroden und Haut zur Reduktion der Impedanz ist meist isotonische Kochsalzlösung. Andere Varianten sind Leitungswasser und Elektroden-Gel (Iyer et al. 2005). Die Verwendung von Leitungswasser hat vereinzelt zu Hautläsionen unter der Referenzelektrode geführt (Palm et al. 2008; Frank et al. 2010). In einer aktuellen Studie über die Anwendung unterschiedlicher Kontaktmedien von (Palm et al. 2014) wird von der Verwendung von Leitungswasser abgeraten. Isotonische Kochsalzlösung ist als sicher und ausreichend in Studien getestet anzusehen, ebenso Elektroden-Gel. Voraussetzungen sind, dass das Austrocknen der Schwämme verhindert wird mittels Nachfeuchten bzw. die Schicht des Elektroden-Gels dick genug aufgetragen wird, um die Haut zu schützen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde nur isotonische Kochsalzlösung mit 35 cm² großen Schwammelektroden verwendet. Es wurden keine Hautläsionen beobachtet. Vereinzelt trat vorübergehend eine Hautreaktionen im Sinne einer Rötung unter der Referenzelektrode auf, welche mit topischen Hautpflegeprodukten gemildert werden konnte.

Somit decken sich die Ergebnisse mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft.

4.1.3 Studiendesign

Das Studiendesign orientierte sich an den Empfehlungen aus (Nitsche et al. 2008). Die Kriterien sind hiernach:

Es wird empfohlen, eine Randomisierung bezüglich Geschlecht und Alter vorzunehmen, um Gruppenunterschiede als verzerrenden Effekt auszuschließen. Studien haben Unterschiede in der Wirksamkeit der tDCS des Motorkortex (Kuo et al. 2006) sowie des visuellen Kortex (Chaieb et al. 2008) bei weiblichen Probanden festgestellt. Inwieweit diese Ergebnisse auf den DLPFC übertragbar sind, ist bisher nicht evident und sicherlich weiterhin Gegenstand zukünftiger Forschungsvorhaben.

Auch wenn das Alter bisher nicht als modulierender Faktor für tDCS nachgewiesen werden konnte, gibt es entsprechende Ergebnisse für TMS (Pitcher et al. 2003), sodass empfohlen wird, diesen Parameter immer zu berücksichtigen.

Betreff der Methodik und Integrität der Verblindung sei auf die Ergebnisdiskussion verwiesen, da dies ein sekundäres Outcome dieser Arbeit darstellt.

4.1.4 Operationalisierung mittels Fragebögen

FTND

Die Verwendung des FTND zur Messung des Schweregrades der Tabakabhängigkeit hat sich in zahlreichen Studien seit seiner Konstruktion von (Fagerstrom 1978) bewährt und ist leitliniengerecht nach der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

CRQ

Der CRQ dient der möglichst genauen deskriptiven Erfassung der Nebenwirkungen der tDCS. Er wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingesetzt, um Effekte im Verlauf der Studie zu erfassen und auszuwerten.

Mit 28 Items ist der CRQ in der Form, wie er von dieser Arbeitsgruppe verwendet wurde, verhältnismäßig umfangreich. Das bietet den Vorteil, die Nebenwirkungen möglichst detailliert zu untersuchen und zu beschreiben. Ein Nachteil könnte sein, dass mit steigendem Umfang an Fragen, die Motivation der Kursteilnehmer sinkt, sodass möglicherweise mit weniger Genauigkeit beantwortet wurde. Hinweise darauf ergaben sich hierfür nicht. Des Weiteren sollte, wie in dieser Arbeit geschehen, zwischen somatosensorischen Begleitphänomenen und echten Nebenwirkungen, die als Belastung empfunden werden, unterschieden werden.

QSU

Der Questionnaire on Smoking Urges (Tiffany & Drobes 1991) wurde in seiner deutschen Version eingesetzt und ausgewertet. Er ist als Anhang 7 in dieser Arbeit zu finden. Der QSU-G misst die motivationalen Dimensionen des Rauchens und bildet die multidimensionalen Faktoren des Cravings ab. Der Originalfragebogen wurde ins Deutsche übersetzt und seine Faktorenstruktur, Reliabilität und Validität sowie Sensitivität überprüft (Müller et al. 2001). Die Items des Fragebogens sind von den Autoren zwei übergeordneten Faktoren zugeordnet (F1, F2), die dem mehrdimensionalen Craving entsprechen. F1 beschreibt die Absicht zu Rauchen/Erwartung einer positiven Wirkung des Rauchens, F2 erfasst die Antizipation einer Entzugsreduktion/Verlangen zu Rauchen. Es ist erwiesen, dass Rauchen die QSU-Werte F1 und F2 sowohl bei deprivierten als auch bei nicht-deprivierten Rauchern reduziert. Bei Deprivation resultieren erhöhte QSU-Werte ($F1 > F2$ Tiffany & Drobes 1991). Diese Effekte bestätigen die Validität des Fragebogens. Die Verwendung des QSU zur Messung des Cravings birgt Vorteile gegenüber der Erfassung mittels VAS, da unterschiedliche Aspekte des Cravings differenziert erfasst werden können.

Guess-Frage

Zur Erfassung des antizipierten Stimulationsmodus wurde den Teilnehmern zur Auswahl gestellt, sich zwischen Placebo-Anwendung und vermuteter Verum-Behandlung zu entscheiden. Die Frage wurde am Ende des kompletten Kurses, also nach maximal sieben erhaltenen Interventionen, gestellt. Dies ist gängige Praxis, um die Diskriminierbarkeit der tDCS zu untersuchen und die Integrität der Verblindung zu beurteilen.

Kritisch kann angemerkt werden, dass es keine dritte Option im Sinne einer indifferenten Antwort zur Auswahl gab. Zudem konnte keine Angabe zur Konfidenz der gegebenen Antwort gemacht werden. Deshalb schlagen beispielsweise (O'Connell et al. 2012) vor, zusätzlich mittels einer VAS (oder alternativ einer numerischen Analogskala) zu erfassen, wie sicher sich die Probanden bei ihrer Vermutung waren.

4.1.5 Biologische Marker

Interpretation der CO-Messwerte:

Um den Raucherstatus der Probanden mit validen Markern untermauern zu können, wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten der CO-Gehalt in der Ausatemluft der Teilnehmer gemessen: Ausgangswert (T0), sieben Tage nach Rauchstopp (T5).

Der Hersteller definiert den Messbereich zwischen 7-10 ppm (parts per million) als „Gefahrenbereich“, ab >10 ppm wird von einem Raucher ausgegangen. Die Literatur liefert zu

einem Cut-Off-Wert uneindeutige Ergebnisse (West et al. 2005; Jarvis et al. 1987; Middleton & Morice 2000) bzw. der Grenzwert ist nicht auf 1-2 ppm genau festlegbar. Daher muss die Anamnese mitberücksichtigt werden. In dieser Arbeit wurde entsprechend der Geräte-Gebrauchsanweisung ab > 10 ppm von einem eindeutigen Raucherstatus ausgegangen. Im „Gefahrenbereich“ zwischen 7-10 ppm gibt die Anamnese und der Verlauf den Ausschlag.

Nicht plausible Werte:

Personen, die zumindest eine Zigarette am Tag rauchten, wurden als Raucher gezählt. Die Werte im CO-Atemtest waren bei sehr niedrigem Konsum im „Nichtraucher-Bereich“ (2-5ppm). Diese Probanden wurden nach ihren anamnestischen Angaben gewertet.

Personen, die einen CO-Messwert im oberen Grenzbereich aufwiesen (8-10 ppm) wurden nach der glaubhaften Eigenanamnese in Raucher oder Nichtraucher eingestuft und entsprechend in die Analysen miteinbezogen.

Gründe für grenzwertig hoch gemessene CO-Konzentration in der endexpiratorischen Luft bei Nichtraucherstatus können sein: Aufenthalt in einem Raum mit Passivrauchbelastung, Umgebungsluft mit hoher CO-Anteil (Grillen, Straßenverkehr, Belagsarbeiten), eingeschränkte Lungenfunktion bei Asthma oder COPD, langsame „Nikotin-Metabolisierer“ (Malaiyandi et al. 2005).

4.2 Ergebnisdiskussion

4.2.1 Diskussion: Hypothesen 1 + 2 – tDCS-Effekte auf kurzfristige Abstinenz und Craving

Primäre Fragestellung dieser Arbeit war es, den Einfluss der transkraniellen Gleichstromstimulation auf Rauchkarenz zu prüfen. Es wurde nach verhaltenstherapeutischer Intervention und tDCS die kurzfristige Tabak-Abstinenz nach 21 Tagen, respektive der tägliche Zigarettenkonsum, erhoben. Sekundäres Ziel war zudem, Daten zu generieren zu möglichen Effekten der tDCS auf das Craving. Diese beiden Hypothesen werden an dieser Stelle gemeinsam diskutiert auf Grund des klinisch-thematischen Zusammenhangs.

Abstinenz

Zum Endpunkt nach 21 Tagen waren 66,7% der 42 Per-Protokoll-Probanden abstinent. Für die kontinuierliche Abstinenz über 21 Tage zeigte sich im Gruppenvergleich kein statistisch signifikanter Unterschied (T7 $p=0,34$; Exakter Test nach Fisher). In der Intention-to-Treat-Analyse ($n=49$) waren 57,1% rauchfrei. Es gab gruppenbezogen keine statistisch signifikanten Effekte ($p=0,154$; Exakter Test nach Fisher).

Es fand sich eine deutliche Reduktion des täglichen Zigarettenkonsums. Alle verbliebenen Raucher hatten ihren Konsum am Ende der Studie im Vergleich zum Ausgangswert reduziert und zwar um mindestens 40%. Bis auf eine Ausnahme rauchten alle Teilnehmer weniger als zehn Zigaretten pro Tag. Im Intergruppenvergleich zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede ($p=0,31$). Der mediane Decrease in der Verumgruppe ($n=5$) war 62,33 %, der mediane Decrease in der Placebo-Gruppe ($n=8$) 72,92 %. Es fand sich eine größere Reduktion in der Placebo-Gruppe. Diese Differenz ist aber nicht statistisch signifikant und bei der kleinen Anzahl an verbliebenen Rauchern statistisch nicht belastbar zu interpretieren.

Es liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine Studien vor, die die Auswirkungen der tDCS auf die längerfristige Tabakabstinenz untersucht haben. Daher sind die vorliegenden Ergebnisse sehr interessant und tragen dazu bei, Lücken in der Evidenz zu schließen.

Vergleiche können allenfalls angestellt werden mit Studien, die Effekte auf das Rauchverhalten ohne stattgefundenen Rauchstopp untersucht haben. Es gibt in der Literatur vereinzelt Arbeiten, die von Auswirkungen der tDCS (mit vergleichbaren Stimulationsparametern) auf Rauchverhalten berichtet haben, beispielsweise im Sinne einer Reduktion des täglichen Zigarettenkonsums oder einer größeren Latenz bis zur nächsten Zigarette.

Zu betrachten sind hier im Besonderen drei Studien:

Boggio et al. berichteten von einer signifikanten Reduktion der Zigarettenanzahl um 20%. Es ist unklar, wie motiviert die Probanden waren, einen Rauchstopp zu machen oder die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten zu reduzieren. Die Gruppe ist mit 27 Probanden sehr klein (Boggio et al. 2009).

Auf eine ähnliche Prozentzahl kommt eine Arbeit von Falcone et al.: 17% Reduktion in der Verumgruppe bei einer wiederum geringen Gesamtzahl von 25 Probanden. Zudem wurde die beobachtete Reduktion von einer Viertel Zigarette in 2 Stunden Beobachtung extrapoliert auf 16 Stunden Wachzeit und eine Reduktion von 2 Zigaretten pro Tag angenommen. Inwieweit diese Überlegungen belastbar sind, vor allem in größeren Populationen, ist zu prüfen. Die Probanden hatten keine Rauchstopp-/Reduktions-Motivation.

Fecteau et al. postulierte kürzlich selbst bei zum Rauchstopp nicht motivierten Probanden einen anhaltenden reduktiven Effekt auf den Zigarettenkonsum über vier Tage. Dieser Effekt trat nach täglicher Stimulation über fünf Tage auf. Betrachtet wurden insgesamt zwölf Probanden. Diese Gruppe war für eine Placebo-kontrollierte Studie ausgesprochen klein. Der als anhaltend beschriebene Effekt wurde zu zwei Zeitpunkten als signifikant (1 und 4 Tage nach fünftägiger Stimulationsphase) nachgewiesen. Die Vergleichbarkeit mit den Stimulationsparametern, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden, ist eingeschränkt, da die Stimulation am rechten DLPFC vorgenommen wurde statt links und über einen längeren Zeitraum als sonst (30 min. statt 20 min.) in den Studienprotokollen üblich stimuliert wurde (Fecteau et al. 2014).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Evidenz lückenhaft ist und auf schwer vergleichbaren Studien mit zudem kleinen Fallzahlen beruht.

Eine wahrscheinliche Erklärung für den fehlenden Gruppenunterschied in der vorliegenden Arbeit ist ebenfalls die niedrige Fallzahl, wenn auch immerhin doppelt so viel Probanden, wie bisher in der Literatur beschrieben, an der Studie teilnahmen. Die Sample Size ist möglicherweise immer noch zu klein, um einen Effekt abzubilden.

Die hohe Wirksamkeit von VT trägt sehr wahrscheinlich dazu bei, dass der Effekt von tDCS nicht deutlich ausfällt.

Craving (Per-Protokoll-Analyse)

Zahlreiche interventionelle Studienprotokolle zur Suchttherapie zielen darauf ab, den Suchtdruck zu beeinflussen, um in der Folge die Abstinenz zu erleichtern. So war auch in dieser Arbeit der Effekt auf das sogenannte Craving Gegenstand der Analysen.

Signifikante Veränderungen des Cravings traten in Abhängigkeit von der Zeit auf. Zu beobachten war eine kontinuierliche Abnahme des Suchtdruckniveaus. Es wurde jeder Messzeitpunkt einzeln auf Signifikanz geprüft. War das Suchtdrucklevel zu Beginn (T1-3) und während einer Übergangsphase über den Rauchstopp hinweg (T4-T6) nicht signifikant zu unterscheiden, konnte am Ende des Kurses (T7) ein deutlich reduziertes Craving gefunden werden im Vergleich zur Baseline.

Allerdings hing dieser Suchtdruck reduzierende Effekt zu keinem Zeitpunkt von der Gruppenzugehörigkeit ab. Auch getrennte Analysen der Einzelfaktoren des QSU-G (F1, Absicht zu rauchen; F2, Verlangen zu rauchen) zeigten keine Unterschiede in den Gruppen. Die Einflussfaktoren Bildungsgrad, Geschlecht sowie Beziehungsstatus hatten keinen signifikanten Effekt. Demnach kann in dieser Arbeit bezüglich akuter Wirksamkeit von tDCS auf Abstinenz und Craving kein relevanter Einfluss festgestellt werden.

Die Ergebnisse weichen betreffend des Cravings unter Berücksichtigung der Studienlage eher ab. Diesbezüglich oft herangezogene Arbeiten haben gezeigt, dass tDCS reduzierenden Einfluss auf Craving haben kann. Die beiden richtungsweisenden Studien zur Tabakabhängigkeit (Boggio et al. 2009; Fregni et al. 2008) hatten von einem signifikanten Effekt auf Tabakcraving berichtet.

Es stellt sich die Frage, ob die divergierenden Ergebnisse in Unterschieden zwischen der hier vorliegenden Arbeit und den genannten Arbeiten von Fregni und Boggio zu finden sind. Im speziellen sind von Interesse: Messzeitpunkt des Cravings, Messmethode des Cravings, Raucherstatus der Probanden.

Craving wurde sowohl bei Fregni als auch bei Boggio durch die Darbietung tabak-assoziiertes Schlüsselreize provoziert. In der Literatur sind Hinweise darauf zu finden, dass es von Wichtigkeit ist, ob es sich um einen allgemeinen Suchtdruck („general craving“) oder um durch Schlüsselreize induziertes Verlangen („cue-induced craving“) handelt. (Wray et al. 2013) beschreiben auf der einen Seite ein „generelles Craving“ (Background craving/tonic craving), das in seiner Intensität gering ausgeprägt ist und beim Raucher kontinuierlich als vorhanden angenommen wird mit geringgradigen Fluktuationen in den Zeiträumen zwischen zwei Zigaretten. Und andererseits gibt es ein „cue-spezifisches Craving“, also ein Suchtdruck, der sich in Folge einer Exposition mit einem Schlüsselreiz einstellt. Diese zweite Art des Cravings stellt sich sehr rasch und intensiver ein und ist dafür kurzlebiger. Ein deprivierter Raucher hat ein höheres Level an „generellem Craving“ als ein nicht-deprivierter Raucher.

Demnach handelt es sich bei den Ergebnissen von Boggio und Fregni um Effekte von tDCS auf eine andere Art Suchtdruck als in dieser Arbeit beschrieben, nämlich auf das Schlüsselreiz-induzierte Craving. Dieser Umstand erklärt möglicherweise die divergierenden Ergebnisse.

Im Unterschied zur hier vorliegenden Studie fand in keiner der beiden zuvor beschriebenen Versuche ein Rauchstopp statt. Die Probanden unterschieden sich also ganz grundlegend in dem Ausmaß der Deprivation.

Boggio et al. beschrieben zudem eine Reduktion des Cravings als Kummulativeffekt nach repetitiven tDC-Stimulationen über fünf aufeinander folgende Tage. Ein solcher Kummulativeffekt stellt sich möglicherweise bei einem zeitlichen Abstand von sieben Tagen, wie in der vorliegenden Arbeit, nicht ein und könnte somit ein möglicher Grund für die divergierenden Ergebnisse sein.

Letztlich unterscheidet sich die vorliegende Studie von den bekannten Arbeiten auch in der Messung des Cravings. So wurde hier der QSU-G verwendet, ein Fragebogen, der das Craving umfassend und multidimensional abbildet. Bei Boggio und Fregni wurde mittels Visueller Analogskala (VAS) Craving gemessen. Bei der Evaluation des Fragebogens (QSU) wurde von den Untersuchern festgestellt, dass Craving, gemessen mittels VAS, das Phänomen nur einseitig und unzureichend abbildet (Tiffany & Drobes 1991). Hier kann möglicherweise ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse gesehen werden.

Des Weiteren sei hier erwähnt: Die Auswertung aller erhobener Messzeitpunkte dieser Studie ist Gegenstand einer anderen Dissertation aus der Arbeitsgruppe. Im Rahmen einer angestrebten Publikation wurden mittels eines angepassten komplexeren statistischen Modells (mixed logistic regression) weitere Berechnungen angestellt, die vielversprechenden Anhalt für signifikante Effekte bieten. Die Ergebnisse waren zum Zeitpunkt der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit noch nicht verschriftlicht.

Daher kann das Ergebnis dieser Arbeit, trotz nicht signifikantem Effekt auf die 21-Tage-Abstinenz, ein Hinweis in Richtung eines positiven Effekts sein. Zumindest muss die Frage als offen und nicht widerlegt betrachtet werden.

Eine systematische Review zu Effekten von transkranieller Gleichstromstimulation auf die Symptomatik von Nikotinabhängigkeit wird aktuell im Herbst 2019 erwartet und sicherlich Erkenntnisse liefern (Kang et al. 2019).

4.2.2 Diskussion: Hypothese 3 – Somatische Begleitphänomene von tDCS

In Anbetracht der in der Literatur teilweise kontrovers diskutierten Frage „Ist die Verblindung von tDCS im doppelblinden Design möglich?“ (O'Connell et al. 2012; Palm 2013; Fonteneau et al. 2019), möchte diese Arbeit einen Beitrag zur Beantwortung dieser Frage beisteuern. Um die Integrität der doppelten Verblindung in tDCS-Studien, vor allem bei Verwendung höherer Stromstärken, zu gewährleisten, ist der Aspekt der Diskriminationsfähigkeit anhand von Sensationen zwischen anodaler Stimulation und Scheinanwendung relevant. Wichtig erscheinen hier Intensität, Inzidenz und Art der somatischen Begleiterscheinungen. Mit wachsender Datenmenge zu tDCS-Studien im 2mA-Bereich könnten sich neue Erkenntnisse betreffend praktikabler und wissenschaftlich sinnvoller Studienprotokolle ergeben. Speziell für Gruppenstimulation in verblindetem Studiendesign gibt es bisher keine Evidenz.

Das Ziel war, strukturiert und detailliert mittels eines Fragebogens Informationen über eine große Zahl von Stimulationen zu generieren und die Ergebnisse mit der Integrität der Verblindung mittels Guess-Frage in Zusammenhang zu bringen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten in dieser Frage zunächst, dass ernsthafte Zwischenfälle, die zum Abbruch der Teilnahme an den Stimulationen führten, nicht auftraten.

Der Durchschnitt der somatosensorische Empfindungen bewegten sich durchweg in einem niedrigen Intensitätsbereich. Auf einer Skala von 1 bis 10 (1=keine Wahrnehmung, 10= starke Wahrnehmung) der beschriebenen Einzelsensationen wurde ein Maximum von $2,65 \pm 1,68$ erreicht. Genauso lag die Intensität der Empfindungen zusammengefasst für den einzelnen Zeitpunkt im Mittel im milden Bereich (Maximum $1,74 \pm 1,01$).

Die häufigste Nebenwirkung (Kribbeln) trat in 19% der Stimulationen auf. Für diese Empfindung während der Stimulation sowie für Brennen, Schmerz und Sehstörung konnten statistisch signifikante Effekte gefunden werden.

Es gibt eine Vielzahl an Stimulationsparameter, die die Wahrnehmung von sensorischen Effekten beeinflussen können. Vorrangig zu nennen sind:

- Stromstärke (Fertonani et al. 2015)
- Elektrodengröße (Je größer die Elektrode, umso mehr Sensationen. Turi et al. 2014; Fertonani et al. 2015)
- Stimulationsdauer (Komfort nimmt mit Dauer der Stimulation zu. Russo et al. 2013)

- Stimulationsart (Anodale Stimulation wird am unangenehmsten empfunden. Fertonani et al. 2015)
- Ramping-Dauer, Ramping-Protokoll (Russo et al. 2013; Fonteneau et al. 2019)
- „Kontaktmedium“ (Dundas et al. 2007; Palm et al. 2014)
- Hautkontakt, z.B. behaarte vs. unbehaarte Haut (Horvath et al. 2014)
- Befestigung der Elektroden (Die Verwendung von Netzen statt Gummibändern gewährleistet vollständigen Hautkontakt und führt zu weniger kutanen Empfindungen. Dundas et al. 2007; Ambrus et al. 2012; Fertonani et al. 2015; Horvath et al. 2014)
- Alter: Ältere Teilnehmer geben weniger kutane Nebenwirkungen an (Poreisz et al. 2007; Gandiga et al. 2006; Kessler et al. 2012; Fertonani et al. 2015).

Die Vielzahl der Einflussfaktoren und die ausgeprägte Heterogenität der Studienprotokolle erschwert es, Studienergebnisse zu vergleichen. Untersuchungen, die dem hier verwendeten Protokoll entsprechen (anodaler tDCS des DLPFC, Referenzelektrode supraorbital kontralateral, 2 mA über 20 Minuten, Evaluation von Nebenwirkungen) liegen in begrenztem Maße bereits vor:

- (Iyer et al. 2005) berichteten bei 2 mA anodaler Stimulation von einer vorübergehenden Rötung der Haut unter der Elektrode während der aktiven Anwendung.
- Bei (Fregni et al. 2006b) fanden sich Müdigkeit (Verum und Placebo, je n=1, je 9%) und Kopfschmerz (Verum n=1, 9%; Placebo n=2, 20%). Diese Effekte sind auf Grund der sehr geringen Fallzahl allerdings nicht belastbar zu interpretieren.
- (Boggio et al. 2006) beschreibt für die gleichen Stimulationsparameter lediglich ein initiales Jucken, sowohl für die Verum- als auch für die Placebostimulation und eine Abwesenheit von Nebenwirkungen.
- Wenig später berichtete die gleiche Arbeitsgruppe (Boggio et al. 2008a) von einer insgesamt guten Verträglichkeit der Stimulation bei milden Nebenwirkungen, die in den Stimulationsgruppen (anodal vs. Placebo) gleich verteilt waren ($p=0,95$). Es fand sich hauptsächlich Kopfschmerz (14,2% anodal, 10% Placebo), Jucken (19,1% anodal, 20% Placebo).

Keine dieser Arbeiten hat das Nebenwirkungsprofil mittels eines systematischen Fragebogens evaluiert. Die Ergebnisse beruhen zum Teil auf sehr niedrigen Fallzahlen. Aktuellere Studien mit nun wesentlich höheren Fallzahlen haben das Auftreten von Begleitempfindungen weitergehend untersucht.

Russo und Mitarbeiter (2013) fanden bei der Untersuchung von 195 Stimulationen (bilateral oder Placebo) an 149 Probanden ähnliche Inzidenzen wie in unserem Fall. Bezogen auf die Anzahl der untersuchten Probanden zeigte sich am häufigsten die Wahrnehmung von Jucken, Kribbeln und Brennen, wobei die Inzidenz nie über 25% lag. Die Stromstärke war mit 2 mA im höheren Bereich angesiedelt.

Die Studie mit den bisher höchsten Fallzahlen legten kürzlich **Fertonani und Mitarbeiter (2015)** vor, die unterschiedliche Stimulationsprotokolle (Polarität, Elektrodengröße, Stromstärke) miteinander verglichen. Es wurde bei 434 tDCS-Sitzungen (184 anodale Stimulation, 131 kathodale Stimulation und 119 Scheinanwendungen) am häufigsten von Stechen (62%), Kribbeln (46%) und Brennen (28%) berichtet. Größe der Elektroden und Stromstärke waren die Parameter, die die Inzidenz am meisten beeinflussten. Anodale Stimulation ist am unkomfortabelsten im Vergleich zu anderen transkraniellen elektrischen Stimulationen. Beurteilt wurden die Empfindungen anhand eines Fragebogens, der sieben Items nannte, die auf einer Skala von 0-4 zu beurteilen waren. Aufgrund des gemischten Stimulationsprotokolls sind die Inzidenzen schwer mit unseren Daten vergleichbar.

Die Autoren folgern, dass anodale tDCS andere Empfindungen verursacht als Scheinstimulation und unabhängig von der Stimulationsintensität (1mA, 2mA) von Placebo-Stimulation möglicherweise unterscheidbar ist. Die Ergebnisse zeigen einen nahe an Signifikanz grenzenden Effekt, auch wenn er minimal ist (Fertonani et al. 2015).

Analog zu der vorliegenden Arbeit wurde eine Variable beschrieben, die den „discomfort“ der Einzelstimulation beschreibt. Die Autoren kommen zu einem vergleichbaren Ergebnis mit einem durchschnittlichen Wert von 2,62 (SD=2,66).

(Poreisz et al. 2007) liefert mit hohen Fallzahlen (Stimulationen n=567, Teilnehmer n=102), strukturiert und detailliert eine Analyse, die die möglichen Begleitphänomene in Form von Listen (Art der Sensationen n=25) erfasst hat. Die Empfindungen wurden mittels NAS (1-5) von den Teilnehmern beurteilt. Zudem werden unterschiedliche Zeitpunkte des Auftretens (während/nach Stimulation) berücksichtigt. Die applizierten Stimulationsmodi variierten: die meisten Probanden erhielten sowohl anodale als auch kathodale Stimulation sowie Scheinbehandlung zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Auch diese Arbeit bestätigt bezüglich der Intensität, dass Begleitphänomene der tDCS als mild beschrieben werden können. Die häufigsten Sensationen waren ebenfalls Kribbeln, Müdigkeit und Jucken.

Limitierend ist bei Poreisz, dass kein Vergleich zwischen den Stimulationsmodi (Placebo/Verum, anodal/kathodal) unternommen wurde. Die Begleitempfindungen wurden, selbst wenn ein Teilnehmer mehrere unterschiedliche Stimulationsmodi erfahren hatte, nur zusammenfassend am Ende der Studie evaluiert. Es wurde kein Vergleich angestellt zwischen tDCS-naiven und tDCS-erfahrenen Teilnehmern.

Zusammenfassend lässt sich bezüglich des Profils der anodalen Gleichstromstimulation im 2mA-Bereich festhalten, dass mit hoher Inzidenz Begleitempfindungen auftreten. Sie sind im milden Bereich angesiedelt. Vor allem die Inzidenz ist in hohem Maße abhängig von vielerlei Einflussfaktoren (Stromstärke, Stimulationsmodus, Elektrodengröße, Kontaktmedium u.a.). Unser Ergebnisse bestätigen dies und wir konnten zeigen, dass sich die Intensität und Inzidenz von Begleitempfindungen vereinzelt zwischen den Gruppen (Placebo/Verum) unterscheiden können.

Es ist hilfreich für folgende Studien, möglichst einheitliche Studienprotokolle zu verwenden, um die Ergebnisse besser vergleichbar zu machen. Die Verwendung von detaillierten Fragebögen in Listenform mit VAS bzw. NAS hat sich bewährt.

Die Notwendigkeit eine umfassenden Einschätzung der Begleiterscheinungen der tDCS ist nicht nur für die Sicherheit und Compliance der Teilnehmer von Interesse, sondern spielt im Rahmen von Studien und Forschung auch eine wesentliche Rolle bezüglich der Integrität der Verblindung. Es ist vor allem zu diskutieren, ob Probanden im gruppentherapeutischen Setting über alle Zeitpunkte als tDCS-naiv angesehen werden sollten.

Aktuelle Arbeiten werfen die Frage auf, ob nicht die Placebo-Stimulation selbst einen messbaren Effekt haben kann (Fonteneau et al. 2019). Dann wäre durch wiederholte Placebo-Stimulation eine Verhaltensänderung bzw. ein therapeutischer Effekt möglich, was für den Verumeffekt einen Confounder darstellen würde. Daher wird gefordert, die Protokolle der Placebostimulation detailliert zu publizieren um der Vergleichbarkeit von Studienergebnissen näher zu kommen.

4.2.3 Diskussion: Hypothese 4 - tDCS als Tool in Doppelblindstudien

Aufbauend auf den Schlussfolgerungen aus Fragestellung 3 ist zu diskutieren, ob anodale tDCS im 2mA-Bereich speziell im gruppentherapeutischen Setting ein adäquates Tool für Doppelblindstudien sein kann.

In dieser Arbeit wurde die Integrität der Verblindung mittels einer „Guess-Frage“ am Ende der Studie überprüft. Die Probanden gaben an, welchen Stimulationsmodus sie glaubten erhalten zu haben.

Der Anteil der befragten Teilnehmer, die sich subjektiv für die Placebovariante entschieden, lag bei 39,4% (n=13), 60,6% (n=20) waren der Meinung, eine Verumstimulation erhalten zu haben.

Es zeigte sich eine Übereinstimmung zwischen gemutmaßtem und reell erhaltenem Modus von 66,7% (n=22). Die Übereinstimmung zwischen vermutetem Stimulationsmodus und tatsächlich applizierter tDC-Behandlung war nicht höher als nach dem Zufall bei erwartetem Testanteil von 0,5 zu erwarten gewesen wäre ($p = 0,08$, Binomialtest).

Es ist prinzipiell denkbar, dass Gruppen-Stimulation zu Vergleichbarkeit durch Beobachtung (Mimik, Hautreaktion) und Erfahrungsaustausch, vor allem über die Länge der Zeit, führt. Aktuelle Studien bewerten tDCS als Werkzeug für Versuche mit Doppelverblindung dahingehend kritisch, da Anwender durch Beobachtung der Versuchspersonen den Stimulationsmodus überdurchschnittlich gut richtig zuordnen konnten. Am häufigsten tritt bei Verumbedingung durch Vasodilatation eine gut sichtbare Hautrötung unter der kathodalen Elektrode auf. (O'Connell et al. 2012) und (Palm 2013) postulieren daher, dass tDCS für ein doppelt verblindetes Design, zumindest mit den bisher üblichen Studienprotokollen, ungeeignet sei. Es wird daher die Anwendung von beispielsweise einer Abdeckung empfohlen, damit die Hautrötung vom Anwender nicht mehr wahrnehmbar ist (O'Connell et al. 2012).

Die Anwendung von tDCS in Gruppen ist in dieser Form kaum beschrieben und stellt die Anwender vor spezielle Herausforderungen, um die Verblindung zu gewährleisten.

Hautreaktionen und Mimik der Probanden sind als mögliche „entblindende“ Faktoren für Untersucher/Anwender der tDCS diskutiert worden. Auf die Verblindung der Versuchspersonen in Gruppensitzungen mit tDCS könnte der selbe Effekt zutreffen. Die Teilnehmer beobachteten die Hautreaktionen der anderen Gruppenmitglieder sowie deren Mimik, was zu einer Differenzierbarkeit der Interventionen führen könnte. Hier wäre die Abdeckung des Hautareals unter der Elektrode ebenfalls eine Möglichkeit, um zu verhindern, dass Versuchspersonen untereinander den Modus der Intervention differenzieren können. Für den Aspekt der Mimik wird die Anwendung von lokalanästhetischen Topika erforscht, um die sensorischen Nebenwirkungen

zu minimieren (McFadden et al. 2011). Ansonsten bleibt die räumliche Separierung für den Zeitraum der Anwendung.

Im gruppentherapeutischen Setting ist es den Teilnehmern möglich, sich während der Stimulation miteinander auszutauschen. Durch die Berichte der Empfindungen der anderen Probanden ist eine Änderung in der Bewertung der eigenen Anwendung denkbar. Ein Verbot, sich über die Nebenwirkungen auszutauschen, ist eine Möglichkeit, dies zu verhindern. Allerdings könnte sich das schwierig gestalten in einer Gruppe, die über viele Wochen gemeinsam therapeutische Sitzungen absolviert. Zumindest könnte solch ein „Verbot“ den vermuteten Effekt vermindern. In der hier vorliegenden Arbeit konnte kein eindeutiger Effekt nachgewiesen werden, der die Verblindung ernsthaft in Frage stellen würde. Vereinzelt signifikante Unterschiede im Nebenwirkungsprofil der Stimulationen hatten keinen entblindenden Einfluss auf die Probanden. Soll tDCS in Gruppen mit zuverlässiger Verblindung durchgeführt werden, empfiehlt es sich die Studienprotokolle hinsichtlich der oben erläuterten Maßnahmen zu ergänzen.

4.2.4 Ausblick

High Definition tDCS

Eine Modifikation der konventionellen tDCS ist die high definition tDCS (HD-tDCS). Hierbei handelt es sich um Gleichstromstimulation unter Verwendung von in Form und Größe abgewandelter Elektroden. Ziel dieser Methode ist es, die Fokalität der Gleichstromstimulation zu untersuchen und gegebenenfalls zu verbessern. In mehreren Studien (Borckardt et al. 2012; Datta et al. 2009) werden hier zwei Arten von Elektroden verglichen: die konventionelle rechteckige anodale 35 cm²-Elektrode mit einer ringförmigen (4x1, heißt vier kathodale und eine anodale) Elektrode. Die Stimulation fand über dem Motorkortex statt, die Fokalität wurde mittels MRT überprüft. Die Autoren fanden übereinstimmend eine höhere Zielgenauigkeit bezüglich der anatomisch anvisierten Areale. Diese Ergebnisse werden sich möglicherweise auf zukünftige Stimulationsprotokolle auswirken. Die Effekte der HD-tDCS sind hinsichtlich klinisch relevanter Aspekte noch unzureichend untersucht.

Transcranial Random Noise Stimulation (tRNS)

(Ambrus et al. 2010) untersuchten die mA-Grenzwerte, ab denen kutane Sensationen von den Probanden beschrieben wurden. Es wurde anodale, kathodale tDCS und tRNS verglichen bei naiven und erfahrenen Probanden sowie Untersuchern. Die Hypothese lautete, dass tRNS bei gleichartigen Effekten wie tDCS auf die neuronalen Netzwerke bei höheren Stromstärken weniger Sensationen verursacht und somit auf Grund geringerer Diskriminierbarkeit ein besseres Tool zur Verblindung in Studien darstellt. Die Stromstärke variierte bei tDCS von 0,2 mA bis 2 mA. Die Probanden wurden wiederholt stimuliert mit steigender Stromstärke. „Wahrnehmbarkeit“ wurde definiert als „von mindestens 50% der Teilnehmer positiv im Sinne einer kutanen Sensation beantwortet“. Diese Grenze lag sowohl bei kathodaler als auch bei anodaler Stimulation bei 0,4mA, im Falle der tRNS bei 1,2 mA. Für tRNS gibt es bisher wenige Studien. Es wird aktuell von gleichartigen tRNS-Effekten wie durch transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ausgegangen. Dieser Umstand, zusammen mit der höheren Schwelle zur Wahrnehmbarkeit, könnte tRNS zu einem alternativen Tool für Studien in verblindetem Design machen.

5 Zusammenfassung

Nicht-invasive Hirnstimulation ist zunehmend Gegenstand von zahlreichen Forschungsprojekten. Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) werden mittels einer Konstantstromquelle und Gummielektroden ausgewählte Hirnareale stimuliert. Die anodale Stimulation bewirkt eine Aktivitätserhöhung oberflächlich gelegener Neurone, die kathodale Stimulation dagegen führt zu einer Hemmung von neuronaler Aktivität. Es wird angenommen, dass auf Grund der Neuroplastizität des Gehirns Modulation von zerebralen Funktionen durch tDCS möglich ist, angefangen von der modifizierten Wahrscheinlichkeit, ein Aktionspotential auszubilden, bis hin zu Veränderung von Verhalten und Kognition. Diesen Umstand kann man sich bei der Therapie von neurologischen und psychiatrische Erkrankungen zunutze machen.

Ziel dieser Arbeit war es, Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation auf den verhaltenstherapeutisch begleiteten Prozess des Rauchstopps bei ansonsten gesunden Probanden zu untersuchen. Mehrfach wurde schon von Erfolgen in der Suchttherapie berichtet. Hierbei wird zumeist der linke dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) anodal stimuliert. Es sollten Aussagen getroffen werden bezüglich der akuten Wirksamkeit nach sieben Wochen repetitiver Stimulation in der Therapie der Tabakabhängigkeit. Außerdem sollten Erkenntnisse zu Suchtdruck, Verträglichkeit der tDCS sowie Verblindbarkeit speziell im gruppentherapeutischen Setting gewonnen werden.

Der Studienplan beinhaltete nach einem Screening wöchentliche verhaltenstherapeutische Kurse mit vorangehender anodale tDC-Stimulation des DLPFC mittels 2mA über 20 Minuten bzw. Placebointervention. Es fand ein kollektiver Rauchstopp statt. Nach sieben Wochen endete die akute Phase der Studie und es folgten Follow-up-Termine nach drei und sechs Monaten. Das Studiendesign ist doppelt verblindet, die Probanden wurden randomisiert.

Die Ergebnisse der anodalen tDCS zeigten bezüglich der akuten Abstinenz und Craving nach 21 Tagen keinen signifikanten Unterschied zur Placebo-Anwendung.

Die Intensität der somatosensorischen Begleitphänomene konnte als ausgesprochen milde beschrieben werden. Die Inzidenz von Nebenwirkungen war in beiden Gruppen vereinzelt statistisch signifikant. Die aufgetretenen Effekte waren zu keinem Zeitpunkt belastend oder gesundheitsgefährdend.

Als Tool für ein doppelt verblindetes Studiendesign muss tDCS im 2mA-Bereich kritisch betrachtet werden. Die Übereinstimmungsrate der Einschätzungen zur erhaltenen Intervention lag allerdings

nicht höher als es nach dem Zufall zu erwarten gewesen wäre, sodass von einer suffizienten Verblindung im Gruppensetting ausgegangen wird.

6 Anhang

6.1 Anhang 1 Zeitungsanzeige für die Akquise

Für eine experimentelle Studie unter ärztlicher Leitung werden
Raucher und Raucherinnen gesucht!
Sie wollen das Rauchen aufhören?
Die Tabakambulanz der LMU München sucht Raucher und Raucherinnen ab 18 Jahren, die seit 2 Jahren täglich mindestens 10 Zigaretten rauchen.
Nach einer ausführlichen Voruntersuchung können Sie möglicherweise an einer klinischen Studie zur Raucherentwöhnung teilnehmen. Während der Studie nehmen Sie an einem zertifizierten Rauchfreikurs teil und erhalten zusätzlich in einem Zeitraum von ca. 6 Wochen entweder eine neuartige Therapie zur Raucherentwöhnung (Stimulation mittels Elektrotherapie) oder eine Placebobehandlung (Scheinstimulation).
Die studiengebundene ärztliche Betreuung ist kostenlos- und zuzahlungsfrei.
Für die Teilnahme an der gesamten Studie entfallen die üblichen Kursgebühren von 180 €. Zudem erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 40 €.
Haben Sie Interesse?
Wir informieren Sie gerne unverbindlich über Einzelheiten.
Tabakambulanz der Universität München
Leitung: Dr. Tobias Rüther
Tel. Mittwoch und Donnerstag 9–13 Uhr:
089/5160-5707
(bitte auch auf Band sprechen, wir rufen zurück)
tabakambulanz@med.uni-muenchen.de
www.tabakambulanz.de

6.2 Anhang 2 Telefon-Fragebogen

Telefon-Fragebogen

STAMMDATEN

Name:.....

Geschlecht: m/w

Geburtsdatum:.....

Telefon/Erreichbarkeit wann?.....

RAUCHERANAMNESE

Raucher seit (in Jahren).....(Soll > 1 Jahr)

tägliche Menge (in Zigaretten).....(Soll >10 Zig./Tag)

Zeitpunkt des letzten Aufhörversuchs..... (Soll: nicht innerhalb der letzten 3 Monate)

ANAMNESE

Chronische/akute Erkrankungen

Herzerkrankungen.....

Lungenerkrankungen wie Asthma, COPD, andere.....

Hauterkrankungen.....

Psych. Erkrankungen z.B. Depressionen.....

Schädel-Hirn-Verletzungen, OPs am Kopf, neurolog. Erkrankungen (MS, Demenz).....

Drogen-/ Alkoholsucht.....

Medikamente:

.....

.....

Bestehende Schwangerschaft? Ja/nein Verhütungsmethode.....

Implantate/Metallteile (Schrittmacher, Klappenersatz, Cochleaimplantate, Gelenkersatz)

Teilnahme am fMR T.... ja/nein.....Termin..... Platzangst?.....ja/nein

Dauer des Erstgesprächs ca. 30min + Transfer + fMRT (insg. ca. 90 min)

Wenn Kurs voll, dürfen wir Sie anrufen für einen späteren Kurstermin? Ja/nein

6.3 Anhang 3 Patienteninformation und Einverständniserklärung

Patienteninformation und Einverständniserklärung

“ Die transkranielle Gleichstromstimulation(tDCS) als Zusatztherapie zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit mittels standardisierter Verhaltenstherapie - eine Placebo kontrollierte Doppelblindstudie.”

Sehr geehrte(r) Frau / Herr

Die transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial Direct Current Stimulation - tDCS) ist ein Verfahren, mit welchem durch ein elektrisches Feld außerhalb des Kopfes in der Hirnrinde Nervenzellen in ihrer elektrischen Aktivität beeinflusst werden können. Die Stimulation verursacht eine Übererregbarkeit der Nervenzelle.

Es erfolgt eine Erhöhung des Blutflusses im Gehirn. Durch den Nachweis einer Veränderung des Blutflusses ist von einer Veränderung der Aktivität der Nervenzellen in den betroffenen Regionen auszugehen. Dieser Effekt führt möglicherweise zu einer Verbesserung der Aufhörtrate und einer Verminderung des Suchtdrucks. Diesen Umstand möchten wir mit dieser Studie nachweisen.

Mehrere Studien der letzten Jahre sprechen für einen günstigen Effekt dieser neuen Methode auf Konzentrations- und Merkfähigkeit sowie einer Reduktion des Suchtverlangens, weshalb die tDCS im Rahmen dieser Studie näher bezüglich ihrer Wirksamkeit bei der Raucherentwöhnung mit Verhaltenstherapie in der Gruppe untersucht werden soll.

Wesentlich ist, dass die Behandlung mit Stimulation zusätzlich zu dem bisherigen zertifizierten „Rauchfrei“ Programm erfolgt. Mit der zuvor durchgeführten transkraniellen Gleichstromtherapie wollen wir eine Besserung der Aufmerksamkeit, Konzentration- und Leistungsfähigkeit erreichen und somit die anschließende Verhaltenstherapie zur Raucherentwöhnung positiv beeinflussen. Das „Rauchfrei“ Programm in Verbindung mit dieser Studie wird ohne medikamentöse Therapie durchgeführt, um den Effekt der Stimulation ohne Einflussfaktoren zu untersuchen.

Durch diese Studie erhalten Sie die Möglichkeit, an einer neuartigen Behandlungsform teilzunehmen, die möglicherweise zu einer schnelleren und ausgeprägteren Besserung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung führt und damit die Inhalte der anschließenden Verhaltenstherapie intensiver befolgt werden können. Die Behandlung wird über 7 Sitzungen à 20 Minuten Stimulation durchgeführt.

Die anschließende Verhaltenstherapie ist in unserem Institut durch jahrelange Durchführung erprobt und wird durch zertifizierte Kursleiter nach einem standardisierten Manual durchgeführt. Der Zeitaufwand entspricht der üblichen Dauer von 90 Minuten.

Ein wesentliches Element für den Nachweis der Wirksamkeit ist die sog. „Placebo-Kontrolle“. Dies bedeutet, dass eine Hälfte der teilnehmenden Patienten eine nicht wirksame Scheinbehandlung erhält, während die andere Hälfte die wirksame „echte“ Behandlung erhält. Dadurch kann nachgewiesen werden, ob die richtige Behandlung der Scheinbehandlung überlegen ist. Welche Behandlung Sie erhalten, wird durch Zufall ermittelt. Weder Sie, noch der Anwender oder behandelnde Arzt wissen, welche Behandlung Sie erhalten, damit das Studienergebnis nicht verfälscht wird. Erst nach Abschluss der Studie wird diese „Verblindung“ aufgelöst.

Im Rahmen der Behandlung mit tDCS stimulieren wir mittels eines konstanten Gleichstroms von 2 mA stirnnahe Hirnregion, den sogenannten präfrontalen Kortex sowie den parietalen Kortex. Das dafür verwendete Gerät ist eine für medizinische Zwecke zugelassene batteriebetriebene Gleichstromquelle der Marke „Eldith“, bei der über verschiedene Programme Stimulationszeit und Stromstärke verändert werden können. Die Behandlung wird an 1-2 Tagen pro Woche durchgeführt und dauert jeweils ca. 20 Minuten. Sie werden an jedem der 7 Termine mit Gleichstromstimulation behandelt, wobei nach dem vierten Termin der Rauchstopp vollzogen wird. Nach 4 und 12 Wochen folgt ein Nachsorgetermin zur Abschätzung des Therapieerfolgs, insgesamt dauert die Studie ca. 4 Monate. Unter Umständen werden Sie nach 6 und 12 Monaten noch einmal zu Ihrem Rauchverhalten befragt.

Zur Stimulation werden zwei Elektroden mit einem Band am Kopf befestigt. Von der eigentlichen Stimulation spüren Sie nur ein Kribbeln oder Brennen an der Kopfhaut zu Beginn und Ende der tDCS. In früheren Studien ist es in Einzelfällen zu harmlosen Hautverletzungen gekommen. Die hierbei verwendeten wassergetränkten Schwammelektroden haben wir durch salzwassergetränkte Schwammelektrode ersetzt. Bei dieser Versuchsanordnung wurde noch nie von Hautverletzungen berichtet, so dass diese Nebenwirkung in dieser Studie nicht erwartet wird. Sollten Sie weitere unangenehme Empfindungen bemerken, teilen Sie uns dies bitte mit. Vor und während der Stimulation werden Sie von den behandelnden Ärzten der Tabakambulanz nach Verträglichkeit und

Wohlbefinden (Comfort Rating Questionnaire) befragt, sowie Ihr persönliches Verlangen nach Rauchen erfasst.

Als Zusatzuntersuchungen wird vor Beginn der Stimulation und zu den jeweils zwei Nachsorgeterminen der Cotininwert (Abbauprodukt von Nikotin) in Ihrem Mundspeichel sowie der Kohlenmonoxid-Gehalt (erhöhter Wert bei Rauchern) in Ihrer Ausatemluft gemessen. Diese zwei nicht-invasiven Tests ermöglichen es uns zum einen, den Schweregrad Ihres Raucherstadiums vor Beginn der Therapie zu bestimmen und zum anderen die Auswirkungen der Rauchabstinenz an den Nachsorgeterminen zu dokumentieren.

Darüber hinaus wird bei jedem Patienten zu Beginn der Studie und nach der letzten Stimulation eine sogenannte fMRT gemacht.

Was ist die Magnetresonanztomographie?

Die Magnetresonanztomographie ist ein modernes bildgebendes Verfahren ohne für den Körper belastende Strahlung. Mit Hilfe von Magnetfeldern und Radiowellen werden Bilder aus dem Inneren des Körpers angefertigt.

Warum wird das fMRT gemacht?

Grundlage der fMRT ist die Tatsache, dass die Aktivität von Nervenzellen Änderungen der Hirndurchblutung nach sich zieht. Diese können mit speziellen Untersuchungen sichtbar gemacht werden. Dadurch ist es möglich, ohne Kontrastmittel aktivierte Bereiche des Gehirns bei den verschiedensten Prozessen sichtbar zu machen.

Um so Rückschlüsse auf den Ort einer Aktivität zu ziehen, wird das [Magnetresonanz](#)-Signal des Gewebes zu zwei Zeitpunkten verglichen – z. B. im stimulierten Zustand einerseits sowie im Ruhezustand andererseits.

Welche Nachteile und Risiken birgt eine fMRT?

Eine MRT ist eine relativ zeitintensive Methode – eine Untersuchung dauert zwischen 15 und 45 Minuten. Entsprechend können sich Patienten, die in räumlicher Enge unter Missempfindungen leiden (Platzangst), die Untersuchung als unangenehm und bedrohlich empfinden, obwohl kein echtes Risiko für sie besteht.

Wann darf keine MRT-Untersuchung durchgeführt werden?

Wenn Sie einen Herzschrittmacher tragen, ist bei Ihnen leider keine MRT-Untersuchung möglich, da der Magnet die Funktion des Herzschrittmachers stört. Bei metallischen Fremdkörpern (Metallsplitter, Clips) im Gehirn, Augapfel, in der Lunge oder nahe an Blutgefäßen und bei Metall-Implantaten im Mittel- oder Innenohr führen wir eine MRT-Untersuchung aus Sicherheitsgründen nicht durch.

Wir führen prinzipiell vor jeder Untersuchung ein individuelles Aufklärungsgespräch mit dem Patienten, um diese Risiken im Vorfeld zu erfassen und zu erkennen.

Nutzen-Risiko-Abwägung:

Insgesamt gilt die tDCS in der Form, wie sie im Rahmen der Studie durchgeführt wird, als sicher und nebenwirkungsarm. Diese Einschätzung stützt sich auf tierexperimentelle Studien, vielfache Untersuchungen bei Gesunden und mehrere Studien bei depressiven Patienten, in denen Verbesserungen einzelner Gedächtnisleistungen nach tDCS beobachtet werden konnten. Der von uns verwendete Gleichstromstimulator verfügt über eine CE-Zertifizierung mit Zulassung bis 1mA Stromstärke und 15 Minuten Stimulationsdauer. Diese Sicherheitsdaten stützen sich auf die ersten Untersuchungen mit Gleichstromstimulation vor 8-10 Jahren. Mittlerweile wurden in verschiedenen Studien weltweit und auch in unserer Studie an 60 depressiven Patienten höhere Stromstärken (2 mA) und längere Stimulationsdauer (20 min) verwendet, da in Wirksamkeitsuntersuchungen nachgewiesen werden konnte, dass höhere Stromstärken und längere Anwendung zu intensiveren Nachwirkungen führten, ohne dass es zu vermehrten Nebenwirkungen oder schwerwiegenden Zwischenfällen kam. Die Anwendung dieser Einstellungen kann nach bisherigen Erfahrungen als sicher gelten, dennoch weisen wir ausdrücklich auf den experimentellen Charakter einer noch nicht zugelassenen Stimulationsstärke hin.

Allerdings gibt es Ausschlusskriterien:

Personen mit schweren körperlichen Erkrankungen, Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma, chirurgischen Eingriffen am Gehirn, mit elektronischen Implantaten, neurologischen Erkrankungen oder anderen psychischen Erkrankung, Drogen- und Alkoholsucht können nicht teilnehmen. Schwangere Patientinnen können nicht teilnehmen. Für Patientinnen im gebärfähigen Alter (jünger als 45 Jahre) gilt, dass sie über eine ausreichende Verhütungsmethode verfügen müssen. Zu Ihrer Verhütungsmethode werden wir Sie vor Beginn der Studie befragen. Im Falle einer unerwarteten Schwangerschaft ist sofort der Studienarzt zu informieren und die Studienteilnahme wird abgebrochen.

Nebenwirkungen:

Unangenehm kann für die Teilnehmer elektrisch hervorgerufenes Kribbeln am Ort der Stimulation sein. Die elektrische Stimulation führt zu einer wenige Sekunden dauernden Reizung der Kopfhaut, was von den Teilnehmern als mehr oder weniger schmerzhaftes Kribbeln und Ziehen beschrieben wurde. Selten können Kopfschmerzen auftreten, diese sprechen auf normale Kopfschmerzmittel an. In sehr seltenen Fällen treten kleine Hautverbrennungen auf, diese können aber durch Vorsichtsmaßnahmen wie Eincremen der Haut und Verwendung von salzwasser- statt wassergetränkten Schwämmen vermieden werden. Folgeschäden der Stimulation sind nicht beschrieben.

Sollten nach der Stimulation unerwünschte Wirkungen auftreten, informieren Sie bitte immer auch bei scheinbar unwesentlichen Beschwerden tagsüber die Studienärzte unter der Telefonnummer 089-5160-5512 (Pforte der Klinik, dann bitte den betreffenden Arzt anfunken lassen). Außerhalb der Dienstzeiten informieren Sie bitte den diensthabenden Arzt der Psychiatrischen Klinik über dieselbe Telefonnummer.

Freiwilligkeit:

An diesem Forschungsprojekt nehmen Sie freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Kosten:

Wenn Sie sich für die Teilnahme an der Studie entscheiden, werden Ihnen die Kosten über 180€ für das reguläre „Rauchfrei Programm“ erlassen. Bei Teilnahme an allen Terminen erhalten Sie eine Prämie von 40€.

Erreichbarkeit des Prüfarztes:

Sollten während des Verlaufes des Forschungsprojektes Fragen auftauchen, so können Sie jederzeit einen Ansprechpartner unter folgender Telefonnummer erreichen: (089) 5160-5707. In Notfällen gilt folgende Nummer: (089) 5160-5511 (bitte Studienarzt über die Pforte anfunken lassen).

Versicherung:

Aufgrund des experimentellen Charakters der Studie wird zusätzlich zur Haftpflichtversicherung der Psychiatrischen Klinik eine verschuldensunabhängige Versicherung sowie eine Wegeversicherung für das MRT abgeschlossen.

Versicherungsname: Ecclesia Mildeberger Hospital GmbH, Klingenbergstraße 4, 32758 Detmold

Policenummer: 3913053703026

Vertraulichkeit/Datenschutz:

„Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Person beschränkt: Dr. med. Ulrich Palm. Die Unterlagen werden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in München für 10 Jahre aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.“

Ort/Datum

Name des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie:

“ Die transkranielle Gleichstromstimulation(tDCS) als Zusatztherapie zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit mittels standardisierter Verhaltenstherapie - eine Placebo kontrollierte Doppelblindstudie”

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes hat

mir Frau/Herr Dr. ausreichend erklärt.

- Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten.
- Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.
- Eine Kopie der Patienteninformation habe ich erhalten.
- Ich erkläre mich mit der Teilnahme an der Studie einverstanden.

.....

(Name des Patienten)

.....

Ort, Datum

.....

(Unterschrift des Patienten bzw. Probanden)

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten gemäß der Datenschutzerklärung in der Patienteninformation durchgeführt wird.

.....

Ort, Datum

.....

(Unterschrift des Patienten)

6.4 Anhang 4 Edinburgh Handedness Test

EDINBURGH HANDEDNESS INVENTORY

Der Edinburgh Händigkeitstest.

Bitte beantworten Sie die Fragen zu Ihrer Händigkeit mit „+“ in der jeweiligen Spalte. Ist die Präferenz für eine Hand besonders stark, so dass Sie nie auf die Idee kommen würden, die andere Hand dafür zu benutzen, dann fügen Sie bitte „++“ ein. Wenn Sie sich bei einer Ausführung nicht entscheiden können, also beide Hände benutzen, dann bitte in beide Spalten ein „+“ eintragen.

		Links	Rechts
1.	Schreiben		
2.	Zeichnen		
3.	Werfen		
4.	Schere		
5.	Zahnbürste		
6.	Messer (ohne Gabel)		
7.	Löffel		
8.	Besen		
9.	Zündholz anzünden		
10.	Topfdeckel abnehmen		
11.	Mit welchem Fuß bevorzugen Sie zu schießen?		
12.	Welches Auge benutzen Sie, wenn Sie nur mit einem sehen wollen?		

Name: _____

6.5 Anhang 5 Probandenmerkmale

ID	2	5	6	8	9	10	11	12
Modus	P	V	V	P	P	V	V	V
Geschlecht	m	m	w	w	m	m	m	m
Alter Kursstart	26	61	28	50	53	50	48	46
years of education	9	9	13	10	13	13	9	13
Beziehungsstatus zu Studienbeginn	Verheiratet	Verheiratet	Liiert	Verheiratet	Verheiratet	Verheiratet	Liiert	Geschieden
Zigaretten/Tag	45	40	12	15	20	20	20	20
FTND	10	7	5	5	5	5	5	5
Alter Rauchstart	14	20	19	12	16	15	15	16
Raucherjahre	12	40,33	8,83	37	32	34,75	32,92	26
Aufhörversuche	3	1	10	2	10	2	1	3
rauchfrei (Jahre)	0	0,67	0,17	1	5	0,25	0,08	4
Entwöhnungsmethoden	Nikotinpflaster Akupunktur	Gruppentherapie	Akupunktur	Nikotinkaugummi Nikotinpflaster Willenskraft	Nikotinkaugummi Hypnose	Meditation Sublingual-Tabletten	E-Zigarette	Nikotinpflaster Ratgeber
CO Baseline, ppm	49	24	23	15	20	20	15	21
Händigkeit (LQ)	100	82	100	82	100	82	67	80

Legende: P = Placebogruppe, V = Verumgruppe, m = männlich, w = weiblich, FTND = Fagerström-Test, CO gemessen in der Ausatemluft, LQ = Lateralisationsquotient der Händigkeit

ID	13	14	15	16	17	18	19	21	22
Modus	P	P	V	P	P	V	V	V	P
Geschlecht	m	m	m	m	w	w	w	m	m
Alter Kursstart	64	44	23	64	50	47	62	62	43
years of education	13	13	13	8	13	10	10	13	13
Beziehungsstatus zu Studienbeginn	Verheiratet	Liiert	Ledig	Verheiratet	Verheiratet	Geschieden	Verheiratet	k.A.	Verheiratet
Zigaretten/Tag	15	30	20	30	15	25	20	20	20
FTND	2	9	6	5	6	5	6	3	6
Alter Rauchstart	19	17	15	14	13	16	24	17	18
Raucherjahre	43	20	8	50	37	30,75	38	43	24,75
Aufhörversuche	1	1	10	0	0	3	2	2	3
rauchfrei (Jahre)	2	7	0	0	0	0,25	0	2	0,25
Entwöhnungsmethoden			Nikotinkaugummi Nikotin-Inhaler			Nikotinpflaster Ratgeber		Nikotinkaugummi Nikotinpflaster	DVD-Ratgeber
CO Baseline, ppm	9	11	12	24	15	14	15	5	18
Händigkeit (LQ)	100	-100	54	100	100	100	67	100	100

Legende: P = Placebogruppe, V = Verumgruppe, m = männlich, w = weiblich, FTND = Fagerström-Test, CO gemessen in der Ausatemluft, LQ = Lateralisationsquotient der Händigkeit

ID	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Modus	P	V	V	V	P	P	V	V	P
Geschlecht	m	m	m	m	m	w	m	w	w
Alter Kursstart	43	46	50	75	64	59	23	22	57
years of education	13	10	11	10	10	9	10	13	9
Beziehungsstatus zu Studienbeginn	Verheiratet	Verheiratet	Verheiratet	Liiert	Verheiratet	Verheiratet	Ledig	Ledig	Verheiratet
Zigaretten/Tag	20	20	30	20	30	25	20	20	15
FTND	6	4	4	2	6	4	5	7	5
Alter Rauchstart	18	16	18	16	16	17	16	15	20
Raucherjahre	24,75	30	31,75	57	48	39,5	7	6,83	36,67
Aufhörversuche	3	3	12	3	3	1	7	1	2
rauchfrei (Jahre)	0,25	0	0,25	2	0	2,5	0	0,17	0,33
Entwöhnungsmethoden	DVD-Ratgeber		Nikotinkaugummi Nikotinplaster		Nikotinplaster		Willenskraft		
CO Baseline, ppm	18	19	15	9	24	10	13	11	20
Händigkeit (LQ)	100	54	100	100	100	82	-43	-100	100

Legende: P = Placebogruppe, V = Verumgruppe, m = männlich, w = weiblich, FTND = Fagerström-Test, CO gemessen in der Ausatemluft, LQ = Lateralisationsquotient der Händigkeit

ID	31	33	34	35	36	37	38	39	40
Modus	P	P	V	V	P	P	P	V	V
Geschlecht	m	w	m	m	w	w	w	w	w
Alter Kursstart	57	62	41	48	55	69	47	58	41
years of education	8	9	13	13	10	9	9	9	10
Beziehungsstatus zu Studienbeginn	Verheiratet	k.A.	Verheiratet	Geschieden	k.A.	k.A.	Verheiratet	Verheiratet	Ledig
Zigaretten/Tag	30	30	25	30	20	20	20	20	20
FTND	5	9	7	7	3	6	6	7	6
Alter Rauchstart	21	16	17	10	18	17	14	14	18
Raucherjahre	35,92	46	23,83	33	23	51,83	33	44	22,75
Aufhörversuche	1	3	3	15	1	5	0	3	3
rauchfrei (Jahre)	0,08	0	0,17	5	14	0,17	0	0	0,2
Entwöhnungsmethoden		Nikotinpflaster Hypnose	Nikotinpflaster Hypnose	Willenskraft	Hypnose	Gruppentherapie		Nikotinpflaster Gruppentherapie	Vareniclin
CO Baseline, ppm	16	24	22	25	10	26	17	19	14
Händigkeit (LQ)	80	82	100	54	18	-27	100	20	100

Legende: P = Placebogruppe, V = Verumgruppe, m = männlich, w = weiblich, FTND = Fagerström-Test, CO gemessen in der Ausatemluft, LQ = Lateralisationsquotient der Händigkeit

ID	41	42	43	44	45	46	47	48	49
Modus	P	V	V	P	P	V	V	P	P
Geschlecht	w	w	w	m	w	m	w	w	w
Alter Kursstart	59	57	48	43	50	49	42	61	50
years of education	10	10	9	11	10	13	13	10	13
Beziehungsstatus zu Studienbeginn	Geschieden	Geschieden /liert	k.A.	Ledig	k.A.	Liiert	Verheiratet	Verwitwet	Verheiratet
Zigaretten/Tag	10	10	15	20	20	20	20	20	20
FTND	4	4	6	2	4	6	5	7	5
Alter Rauchstart	12	16	15	14	30	18	17	19	16
Raucherjahre	41,33	38,5	32,17	27,5	20	30,83	22	42	34
Aufhörversuche	5	5	4	4	10	5	2	3	0
rauchfrei (Jahre)	5,67	2,5	0,83	1,5	0	0,17	3	0	0
Entwöhnungsmethoden	Nikotinkaugu mmi	Nikotinpflaster , Gruppenthera pie	Akupunktur, Hypnose	Akupunktur	Nikotinpflaster , Nikotinkaugu mmi	E-Zigarette	Willenskraft		
CO Baseline, ppm	8	12	23	17	13	32	58	16	15
Händigkeit (LQ)	100	100	43	100	67	67	80	82	67

Legende: P = Placebogruppe, V = Verumgruppe, m = männlich, w = weiblich, FTND = Fagerström-Test, CO gemessen in der Ausatemluft, LQ = Lateralisationsquotient der Händigkeit

ID	50	51	52	53	54	55
Modus	V	P	P	V	P	V
Geschlecht	m	m	w	m	w	m
Alter Kursstart	53	31	65	57	50	51
years of education	9	12	10	9	13	9
Beziehungsstatus zu Studienbeginn	ledig	ledig	ledig	verheiratet	verheiratet	verheiratet
Zigaretten/Tag	15	20	20	30	12	30
FTND	6	5	4	8	4	7
Alter Rauchstart	13	15	20	12	19	15
Raucherjahre	40	15,83	44,75	44,67	30,5	36
Aufhörversuche	8	1	5	5	5	10
rauchfrei (Jahre)	0	0,17	0,25	0,33	0,5	0
Entwöhnungsmethoden		Willenskraft		Gruppentherapie Nikotinpflaster Bupropion Akupunktur Willenskraft	Nikotinkaugummi Nikotinpflaster Nikotin-Sublingual-Tabletten Einzeltherapie	Nikotinkaugummi, Vareniclin, Gruppentherapie, Hypnose, Nikotinpflaster
CO Baseline, ppm	15	27	12	17	30	30
Händigkeit (LQ)	-80	82	67	-100	100	82

Legende: P = Placebogruppe, V = Verumgruppe, m = männlich, w = weiblich, FTND = Fagerström-Test, CO gemessen in der Ausatemluft, LQ = Lateralisationsquotient der Händigkeit

6.6 Anhang 6 Fragebogen zum Rauchverhalten inklusive FTND

Allgemeine Angaben:

☐ Männlich

☐ Weiblich

Alter _____

Höchster erreichter Bildungsabschluss: _____

Derzeitiger Beruf: _____

Ich rauche hauptsächlich

☐ Zigaretten

☐ Zigarren /Zigarillos

☐ Pfeife

☐ E-Zigarette

☐ Cannabis/ Marihuana /Haschisch

☐ Anderes _____

1. Wie schnell nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?

☐ Innerhalb von 5 Minuten (3 Punkte)

☐ 6-30 Minuten (2 Punkte)

☐ 31-60 Minuten (1 Punkt)

☐ nach 60 Minuten (0 Punkte)

2. Finden Sie es schwierig, auf das Rauchen zu verzichten, wenn es verboten ist? (z. B. im Kino, in Versammlungen usw.)

☐ Ja (1 Punkt)

☐ Nein (0 Punkte)

3. Auf welche Zigarette fällt es Ihnen besonders schwer zu verzichten?

☐ Die 1. Zigarette morgens (1 Punkt)

☐ Jede Andere (0 Punkte)

4. Wie viele Zigaretten rauchen Sie am Tag?

☐ 0-10 (0 Punkte)

☐ 11-20 (1 Punkt)

☐ 21-30 (2 Punkte)

☐ 31 und mehr (3 Punkte)

5. Rauchen Sie stärker in den ersten Stunden nach dem Aufstehen als während des übrigen Tages?

- ☐ Ja (1 Punkt)
☐ Nein (0 Punkte)

6. Rauchen Sie auch, wenn Sie so krank sind, dass Sie im Bett liegen müssen?

- ☐ Ja (1 Punkt)
☐ Nein (0 Punkte)

7. In welchem Alter haben Sie mit dem Rauchen begonnen? _____

8. Wie viele Jahre rauchen Sie?

9. Gab es seither Aufhörversuche? (>24 Stunden rauchfrei)

- ☐ Ja
☐ Nein

10. Wenn ja wie viele? _____

11. Gab es seither rauchfreie Zeiten?

- ☐ Ja
☐ Nein

12. Von wann bis wann haben sie nicht geraucht? (Jahreszahl/ Alter)?

13. Wie lange war ihre längste rauchfreie Zeit? (Tage/Monate/Jahre)

14. Welche Methoden zur Raucherentwöhnung hatten sie bisher verwendet? (Bitte Anzahl eintragen)

Nikotinkaugummi	_____	Nikotinpflaster	_____
Nikotin Inhaler	_____	Nikotin-Sublingualtabletten	_____
Vareniclin (Champix)	_____	Bupropion (Zyban)	_____
Gruppentherapie	_____	Einzeltherapie	_____
Hypnose	_____	Akupunktur	_____
Andere _____			

15. Welche der Methoden war erfolgreich? (rauchfrei > 24h) _____

(rauchfrei > 7d) _____

16. Welche Medikamente nehmen sie regelmäßig ein?

17. Gibt es gesundheitliche Beeinträchtigungen oder Folgeerkrankungen für die ihrer Meinung nach ihr Rauchverhalten verantwortlich ist? Wenn ja welche?

- ☐ Ja
☐ Nein

18. Wenn ja welche?

19. Leiden sie an Vorerkrankungen? Wenn ja welche?

20. Was ist ihr wichtigster Grund/Motivation für eine dauerhafte Rauchfreiheit?

21. Auf einer Skala von 0-10 ; wie wichtig ist es Ihnen mit dem Rauchen aufzuhören? (0= überhaupt nicht wichtig; 10 das Wichtigste überhaupt)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

22. Auf einer Skala von 0-10 ; wie zuversichtlich sind sie, dass Sie es schaffen mit dem Rauchen aufzuhören? (0= überhaupt nicht zuversichtlich; 10 extrem zuversichtlich)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Kohlenmonoxid Wert (CO) der Ausatemluft: _____

Mit einer Messung des Cotinin Wertes (Abbauprodukt des Nikotins) in meiner Speichelprobe bin ich einverstanden:

- ☐ Ja
☐ Nein

Mit einer Nachbefragung zu meinem Rauchverhalten nach 4 und 12 Wochen bin ich einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift

Meine Kontaktdaten:

Name (Vor-/ Zuname): _____

Geburtsdatum: _____

Straße und Hausnummer: _____

Wohnort/PLZ: _____

Telefonnummer: (fest und mobil) _____ Email _____

6.7 Anhang 7 Questionnaire on Smoking Urges – German

Deutsche Fassung des „Questionnaire on Smoking Urges“ (QSU –U)

Bitte kennzeichnen Sie die für Sie zutreffende Einschätzung mit einem Kreis. Bitte achte Sie auf

Verneinungen durch das Wort „nicht“.

Name

Datum

		Stimmt überhaupt nicht	Stimmt völlig
1.	Rauchen würde mir jetzt dazu verhelfen, mich sehr gut zu fühlen	1 2 3 4 5 6 7	
2.	Ich wäre weniger reizbar, wenn ich jetzt rauchen könnte.	1 2 3 4 5 6 7	
3.	Nichts wäre besser, als jetzt eine Zigarette zu rauchen.	1 2 3 4 5 6 7	
4.	Mir fehlt das Rauchen jetzt gerade <i>nicht</i> .	1 2 3 4 5 6 7	
5.	Ich werde rauchen, sobald ich wieder die Möglichkeit dazu bekomme.	1 2 3 4 5 6 7	
6.	Ich möchte jetzt <i>nicht</i> rauchen.	1 2 3 4 5 6 7	
7.	Rauchen würde meine schlechte Stimmung deutlich verbessern.	1 2 3 4 5 6 7	
8.	Rauchen würde mir jetzt <i>nicht</i> helfen, mich zu beruhigen.	1 2 3 4 5 6 7	
9.	Wenn ich jetzt eine Zigarette angeboten bekomme, würde ich sie sofort rauchen.	1 2 3 4 5 6 7	
10.	Ich könnte ab sofort für eine lange Zeit auf das Rauchen verzichten	1 2 3 4 5 6 7	
11.	Jetzt eine Zigarette zu rauchen, wäre <i>nicht</i> angenehm.	1 2 3 4 5 6 7	
12.	Wenn ich jetzt im Moment rauchen würde, wäre ich weniger gelangweilt.	1 2 3 4 5 6 7	
13.	Das Einzige, was ich jetzt gerne hätte, wäre eine Zigarette.	1 2 3 4 5 6 7	
14.	Wenn ich jetzt eine Zigarette rauchen würde, würde ich mich weniger müde fühlen.	1 2 3 4 5 6 7	
15.	Jetzt zu rauchen, würde mich glücklicher machen.	1 2 3 4 5 6 7	
16.	Sogar, wenn es jetzt möglich wäre, würde ich wahrscheinlich <i>nicht</i> rauchen.	1 2 3 4 5 6 7	
17.	Ich habe jetzt gerade keinen Wunsch nach einer Zigarette.	1 2 3 4 5 6 7	
18.	Mein Wunsch nach einer Zigarette scheint gerade so stark zu sein, dass er mich zu überwältigen droht.	1 2 3 4 5 6 7	
19.	Wenn ich jetzt rauchen würde, erschiene mir fast alles in Ordnung	1 2 3 4 5 6 7	
20.	Ich sehne mich gerade nach einer Zigarette.	1 2 3 4 5 6 7	
21.	Ich würde eine Zigarette jetzt <i>nicht</i> genießen.	1 2 3 4 5 6 7	
22.	Eine Zigarette würde jetzt <i>nicht</i> gut schmecken.	1 2 3 4 5 6 7	
23.	Ich verspüre jetzt gerade den Drang nach einer Zigarette.	1 2 3 4 5 6 7	
24.	Ich hätte die Dinge gerade besser im Griff, wenn ich rauchen	1 2 3 4 5 6 7	

-
- würde.
25. Ich werde rauchen, sobald ich die Möglichkeit dazu habe. 1 2 3 4 5 6 7
26. Ich würde mich körperlich *nicht* besser fühlen, wenn ich jetzt
rauchen würde 1 2 3 4 5 6 7
27. Eine Zigarette wäre jetzt *nicht* sehr befriedigend. 1 2 3 4 5 6 7
28. Wenn ich jetzt eine angezündete Zigarette in der Hand hätte,
würde ich sie wahrscheinlich gar *nicht* rauchen. 1 2 3 4 5 6 7
29. Wenn ich jetzt eine rauchen würde, könnte ich klarer denken. 1 2 3 4 5 6 7
30. Ich würde fast alles tun, um jetzt eine Zigarette zu bekommen. 1 2 3 4 5 6 7
31. Ich muss jetzt rauchen. 1 2 3 4 5 6 7
32. Gerade jetzt habe ich *nicht* vor zu rauchen. 1 2 3 4 5 6 7

6.8 Anhang 8 Comfort Rating Questionnaire

CRQ – Comfort Rating Questionnaire für die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Modifiziert nach dem Göttinger „Fragebogen über die Gleichstromstimulation“

Name: _____

Datum: _____

1. Geschlecht:

Männlich
Weiblich

2. Alter: _____

3. Haben Sie bei Beginn und/oder am Ende der Stimulation einen Lichtblitz wahrgenommen?

ja	nein
----	------

4. Haben Sie während der Stimulation Schmerz wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein extrem

5. Haben Sie während der Stimulation Kribbeln wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein extrem

6. Haben Sie während der Stimulation Brennen wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein extrem

7. Haben Sie während der Stimulation Müdigkeit bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine extrem

8. Haben Sie während der Stimulation Nervosität oder Unruhe bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine extrem

9. Haben Sie während der Stimulation Konzentrationsstörungen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine extrem

10. Haben Sie während der Stimulation Sehstörungen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine extrem

11. Haben Sie während der Stimulation Kopfschmerzen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine extrem

12. Haben Sie während der Stimulation etwas ungewöhnliches gefühlt?

ja	nein
----	------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie: _____

13. War die Stimulation für Sie unangenehm?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

nicht extrem

14. Haben Sie nach der Stimulation Schmerz wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein extrem

15. Haben Sie nach der Stimulation Kribbeln wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein extrem

16. Haben Sie nach der Stimulation Brennen wahrgenommen? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein extrem

17. Haben Sie nach der Stimulation Müdigkeit bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine extrem

18. Haben Sie nach der Stimulation Nervosität oder Unruhe bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine

extrem

19. Haben Sie nach der Stimulation Konzentrationsstörungen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine extrem

20. Haben Sie nach der Stimulation Sehstörungen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine extrem

21. Haben Sie nach der Stimulation Kopfschmerzen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine extrem

22. Haben Sie nach der Stimulation etwas ungewöhnliches gefühlt?

ja	nein
----	------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie: _____

23. War das Kribbeln/Brennen links oder rechts stärker?

links	rechts	beidseits gleich
-------	--------	------------------

24. Haben Sie Angst vor der Stimulation gehabt?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

keine sehr

Falls Sie bereits eine/mehrere Stimulationen erhielten:

25. Wurde das Kribbeln/Brennen mit jeder neuen Stimulation unangenehmer als bei der vorherigen Stimulation?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

nicht extrem

26. Haben Sie Schlafstörungen nach der letzten Stimulation bemerkt?

ja	nein
----	------

27. Haben Sie Appetitverlust / Übelkeit bemerkt?

ja	nein
----	------

28. Haben Sie Sehstörungen / Sehveränderungen bemerkt?

ja	nein
----	------

6.9 Anhang 9 Übersicht über gängige Kontrazeptionsmethoden mit Pearl-Index

Verhütungsmethode	Pearl-Index
Ovulationshemmer	0,1 – 0,9
Vaginalring (Nuva-Ring®)	Unkorrigiert: 0,65 korrigiert: 0,4
Transdermale Kontrazeption (EVRA®/Janssen Cilag)	Unkorrigiert: 0,72 korrigiert: 0,9
Östrogenfreier Ovulationshemmer (Cerazette®)	0,14
Minipille	0,5-3
Pille danach Ethinylestradiol und synthetische Gestagene (Yupze-Methode) bzw. Levonorgestel alleine	95-99% (Yupze-Methode) 98% (Levonorgestrelmethode)
Hormonimplantate Implanon®	0-0,08
Depotgestagene (Dreimonatsspritze)	Unkorrigiert: 0,3-1,4 korrigiert: 0,88
Intrauterine Kontrazeption mit Kupfer	0,9-3,0
Intrauterine Kontrazeption mit Gestagenen (Mirena®)	0,16
Familienplanung ohne Anwendung von Arzneimitteln	
Symptothermale Methode	0,3
Temperaturmethode (strenge Form)	0,8
Temperaturmethode (erweiterte Form)	3
Billingsmethode	5
Zykluscomputer PERSONA	5% Schwangerschaften
Temperaturcomputer	ca. 2
Kalendermethode	9
Coitus interruptus	4-18
Scheidendiaphragma	1-20
Portiokappe	6
Spermizide	3-21
Kondome	2-12

6.10 Anhang 10 Schlüsselempfehlungen zur Arzneimittelanwendung bei Entzug und Rückfallprophylaxe

Schlüsselempfehlung	Empfehlungsgrad
A: starke Empfehlung, formuliert mit „soll“, B: „sollte“, O: „kann“	
Nikotinersatztherapie Der Einsatz der Nikotinersatztherapie soll angeboten werden.	A
Dosierung der Nikotinkaugummis bei starken Rauchern Bei starken Rauchern soll dem 4mg Nikotinkaugummi der Vorzug vor dem 2 mg Kaugummi gegeben werden	A
Nikotinersatztherapie, Präparatkombinationen für starke Raucher Bei starken Rauchern soll eine 2-fach-Kombination von Pflaster und Kaugummi, Lutschtablette, Spray oder Inhaler angeboten werden.	A
Nikotinersatztherapie, Kombination mit Bupropion Wenn eine leitliniengerecht durchgeführte medikamentöse Therapie bei starken Rauchern nicht ausreichend wirksam war, kann Bupropion unter Beobachtung von und nach Aufklärung über mögliche Risiken in Kombination mit einer lang wirksamen Nikotinersatztherapie (Pflaster) angeboten werden.	O
Nikotinersatztherapie zur Rückfallprophylaxe Die Nikotinersatztherapie zur Rückfallprophylaxe kann angeboten werden.	O
Nikotinersatztherapie bei Konsum von rauchlosen Tabakprodukten Die Nikotinersatztherapie sollte zur Entwöhnung von rauchlosen Tabakprodukten nicht angeboten werden.	B
Antidepressiva: Bupropion Wenn eine leitliniengerecht durchgeführte medikamentöse Behandlung mit einer Nikotinersatztherapie nicht ausreichend wirksam war, so Bupropion als pharmakologische Monotherapie zur Tabakentwöhnung unter Beobachtung von und nach Aufklärung über mögliche Risiken angeboten werden.	A
Partielle Nikotinrezeptoragonisten: Vareniclin Wenn eine leitliniengerecht durchgeführte medikamentöse Behandlung mit einer Nikotinersatztherapie nicht ausreichend wirksam war, soll Vareniclin zur Tabakentwöhnung unter Beobachtung von und nach Aufklärung über mögliche Risiken angeboten werden.	A
Dauer der medikamentösen Rückfallprophylaxe Wird eine Fortsetzung der laufenden medikamentösen Behandlung zur Rückfallprophylaxe erwogen, kann Nikotinersatz für 16 bis 24 Wochen, Vareniclin für 24 Wochen oder Bupropion für 16 bis 45 Wochen angeboten werden.	O
Kombination von Beratung und Medikation Raucher, die den Tabakkonsum beenden wollen und denen eine Medikation zur Tabakentzugsbehandlung angeboten wird, sollen eine begleitende Beratung zur Unterstützung des Rauchstopps erhalten.	A
Verhaltenstherapie bzw. Intensivberatung und Nikotinersatztherapie Wenn verfügbar und angemessen, soll bei Verwendung von Medikamenten eine Kombination mit einem verhaltenstherapeutischen Tabakentwöhnungsprogramm angeboten werden.	A

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
bzw.	beziehungsweise
C	Coulomb
CAR	Continuous Abstinence Rate
CD-RISC	Connor-Davidson Resilience Skala
cm²	Quadratcentimeter
CO	Kohlenmonoxid
COHb	Carboxyhämoglobin
COPD	Chronic Obstructive Lung Disease
CRQ	Comfort Rating Questionnaire
CYP	Cytochrom P
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
EEG	Elektroenzephalogramm
fmRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FTND	Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
Ggfs.	gegebenenfalls
h	Stunde(n)
Hrsg.	Herausgeber
ICD-10	Internationale Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFT	Institut für Therapieforchung
Inkl.	Inklusive
IQR	Interquartilenabstand
ITT	Intention-to-Treat
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
kΩ	Kilo-Ohm
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LQ	Lateralisationsquotient
m²	Quadratmeter
mA	Milliampere
MAE	Mean of Adverse Effects
max.	Maximal, Maximum
mg	Milligramm
Min.	Minute(n)
ml	Milliliter
mM	Millimol
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar
ng	Nanogramm
NRS	Numerische Rating-Skala

NRT	Nicotine Replacement Therapy
PP	Per Protocol
ppm	Parts per million
QSU-G	Questionnaire on smoking Urges – deutsche Version
RKI	Robert-Koch-Institut
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
tDCS	Transcranial direct-current stimulation, transkranielle Gleichstromstimulation
tRNS	Transcranial Random Noise Stimulation
UTS	Urge to Smoke
VAS	Visuelle Analogskala
VP	Versuchsperson
vs.	Verus
WHO	World Health Organisation
z.B.	Zum Beispiel
Zig.	Zigarette(n)
ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Mikrozensus 2013: Raucher in der BRD 1992-2013.....	6
Abbildung 1.2: Strukturformel Nikotin.....	8
Abbildung 1.3: Stimulation Sucht-relevanter Hirnbereiche durch Nikotin.....	9
Abbildung 1.4: Wirkung von Nikotin im Gehirn (dkfz).....	10
Abbildung 1.5: Pharmakologische Wirkung von Nikotin (dkfz).....	11
Abbildung 1.6: Interindividuelle Suchtdruckmuster n. McRobbie und West.....	14
Abbildung 1.7: Tabakkonsum und gesundheitliche Folgen.....	16
Abbildung 1.8: Mortalität britischer Ärzte.....	17
Abbildung 1.9: Algorithmus (AWMF-Leitlinie).....	22
Abbildung 1.10: Regelkreise des Großhirn mit Beteiligung an Lernprozessen, Gedächtnisfunktionen und Sucht (Kelley 2004).....	24
Abbildung 2.1: Consort Diagramm.....	37
Abbildung 2.2: Stimulator mit Kabeln und Schwammelektroden.....	44
Abbildung 2.3: Positionierung der Elektroden.....	45
Abbildung 2.4: Beispielhafter Placebo-Modus eines Stimulators.....	45
Abbildung 3.1: Ergebnisse des FTND.....	52
Abbildung 3.2: Intention-to-Treat: Raucherstatus T7 im Gruppenvergleich.....	53
Abbildung 3.3: Per-Protokoll: Raucherstatus T7 im Gruppenvergleich.....	54
Abbildung 3.4: Zigaretten pro Tag im Gruppenvergleich (Baseline).....	55
Abbildung 3.5: Zigaretten pro Tag im Gruppenvergleich (Endpunkt).....	56
Abbildung 3.6: Gruppierte CO-Messwerte T0 vs. T5.....	57
Abbildung 3.7: Zeitlicher Verlauf QSU Gesamtindex Items 1-32.....	60
Abbildung 3.8: QSU Gesamtindex für Placebo- und Verumgruppe im zeitlichen Verlauf.....	61
Abbildung 3.9: Zeitlicher Verlauf Faktor 1.....	62
Abbildung 3.10: QSU Faktor 1 für Placebo- und Verumgruppe im zeitlichen Verlauf.....	62
Abbildung 3.11: Zeitlicher Verlauf Faktor 2.....	63
Abbildung 3.12: QSU Faktor 2 für Placebo- und Verumgruppe im zeitlichen Verlauf.....	64
Abbildung 3.13: QSU Gesamtindex für Gruppe und Geschlecht im zeitlichen Verlauf.....	65
Abbildung 3.14: QSU Faktor 1 für Gruppe und Geschlecht im zeitlichen Verlauf.....	66
Abbildung 3.15: QSU Faktor 2 für Gruppe und Geschlecht im zeitlichen Verlauf.....	67
Abbildung 3.16: QSU Gesamtindex für Gruppe und Bildungsgrad im zeitlichen Verlauf.....	68
Abbildung 3.17: QSU Faktor 1 für Gruppe und Bildungsgrad im zeitlichen Verlauf.....	69

Abbildung 3.18: QSU Faktor 2 für Gruppe und Bildungsgrad im zeitlichen Verlauf.....	70
Abbildung 3.19: QSU Gesamtindex für Gruppe und Beziehungsstatus im zeitlichen Verlauf.....	71
Abbildung 3.20: QSU Faktor 1 für Gruppe und Beziehungsstatus im zeitlichen Verlauf.....	72
Abbildung 3.21: QSU Faktor 2 für Gruppe und Beziehungsstatus im zeitlichen Verlauf.....	73
Abbildung 3.22: Intensität des Begleitphänomens im zeitlichen Verlauf.....	76

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Diagnosekriterien Tabakabhängigkeit nach ICD-10-GM (Dilling 2014).....	12
Tabelle 1.2: Nikotinersatzstoffe (Batra 2011).....	18
Tabelle 1.3: Odds Ratio (OR) der gängigen Pharmakotherapeutika (Cahill et al. 2013).....	19
Tabelle 1.4: Übersicht tDCS - State of the Art (Nitsche et al. 2008).....	25
Tabelle 2.1: Übersicht Zeitaufwand.....	35
Tabelle 2.2: QSU Faktorenanalyse: Zuordnung der Items.....	38
Tabelle 2.3: Studienplan.....	42
Tabelle 2.4: Dropouts.....	47
Tabelle 3.1: Patientenkollektiv der Intention-to-Treat-Analyse.....	50
Tabelle 3.2: Täglicher Zigarettenkonsum (T0, T7) und CO-Messung (T0, T5).....	57
Tabelle 3.3: QSU Gesamtindex für Zeit und Gruppe: Statistische Effekte.....	60
Tabelle 3.4: QSU Faktor 1 für Zeit und Gruppe: Statistische Effekte.....	62
Tabelle 3.5: QSU Faktor 2 für Zeit und Gruppe: Statistische Effekte.....	63
Tabelle 3.6: QSU Gesamtindex für Zeit, Gruppe und Geschlecht: Statistische Effekte.....	64
Tabelle 3.7: QSU Faktor 1 für Zeit, Gruppe und Geschlecht: Statistische Effekte.....	65
Tabelle 3.8: QSU Faktor 2 für Zeit, Gruppe und Geschlecht: Statistische Effekte.....	66
Tabelle 3.9: QSU Gesamtindex für Zeit, Gruppe und Bildungsgrad: Statistische Effekte.....	67
Tabelle 3.10: QSU Faktor 1 für Zeit, Gruppe und Bildungsgrad: Statistische Effekte.....	68
Tabelle 3.11: QSU Faktor 2 für Zeit, Gruppe und Bildungsgrad: Statistische Effekte.....	69
Tabelle 3.12: QSU Gesamtindex für Zeit, Gruppe und Beziehungsstatus: Statistische Effekte.....	70
Tabelle 3.13: QSU Faktor 1 für Zeit, Gruppe und Beziehungsstatus: Statistische Effekte.....	71
Tabelle 3.14: QSU Faktor 2 für Zeit, Gruppe und Beziehungsstatus: Statistische Effekte.....	72
Tabelle 3.15: Intensität der somatosensorischen Begleitphänomene.....	74
Tabelle 3.16: Häufigkeit von Nebenwirkungen bei tDCS.....	77
Tabelle 3.17: Ergebnisse der Guess-Frage.....	78

10 Dank

Professor Dr. Frank Padberg danke ich für die Überlassung des Themas und die stets konstruktive Unterstützung in allen Fragen. Meine Betreuer, Dr. Tobias Rüther und Dr. Andrea Linhard, waren ausgezeichnete Ansprechpartner. Ich danke ihnen für die angenehme Begleitung und Unterstützung.

Für praktische Fragen bezüglich der Technik und Handhabung der Stimulatoren war Dr. Ulrich Palm eine große Hilfe. Lieben Dank!

Für die Leitung der Raucherkurse als Rauchfreitrainer danke ich herzlich Desiree Aichert und Benjamin Klenke.

Ich danke Prof. Claudia Wiesemann für die Durchsicht dieser Arbeit und die hilfreichen Hinweise.

Aus der Arbeitsgruppe im Besonderen dankbar bin ich Heike Ludwig für die gute und ausdauernde Zusammenarbeit.

Herausragende Unterstützung durfte ich von meiner Familie, im Besonderen meinem Mann Markus erfahren. Ihm und meinen Söhnen Maximilian und Benjamin ist diese Arbeit gewidmet.

Und nicht zuletzt von großer Bedeutung waren die Teilnehmer an dieser Studie, die mit ihrer Motivation und Ausdauer die Arbeit bereichert haben. Ganz herzlichen Dank!

11 Lebenslauf

Name	Anna Zeren, geb. Bomhard	
Geburtsdatum	20.09.1981	
Geburtsort	Günzburg	
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder	
Schul Ausbildung	2002	Abitur Peutinger-Gymnasium Augsburg
Berufsausbildung	2003 – 2005	Ausbildung zur Veterinärmedizinischen Fachangestellten
	2006 – 2007	Ausbildung zur Rettungssanitäterin
Studium:	2002 - 2003	Studium der Biologie Universität Ulm (Diplom)
	2008 - 2014	Studium der Humanmedizin an der LMU München
	2010	1. Ärztliche Prüfung
	2014	2. Ärztliche Prüfung
Beruflicher Werdegang	seit 2015	Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin am Universitätsklinikum Augsburg

12 Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Artikel

Linhardt, A., Aichert, D., Alkomiet, H., Keeser, D., Ludwig, H., Padberg, F., Palm, U., Pogarell, O., **Zeren, A.**, Rütther, T. (2013)

Transcranial direct current stimulation (tDCS) as an add-on to standardised behavioural therapy for tobacco dependence - a placebo-controlled, double-blind study. Suchttherapie 14.

Reichenbach, N., Karch, S., Klemme, J., Keeser, D., Ludwig, H., **Zeren, A.**, Paolini, M., Blautzik, J., Pogarell, O., Padberg, F., Rütther, T. (2014)

EPA-1578 - Modifications of human brain activity due to transcranial direct current stimulation (tdcs) in patients with nicotine dependence. European Psychiatry 29, 1.

Kongressbeiträge

Reichenbach, A., Karch, S., Keeser, D., Ludwig, H., **Zeren, A.**, Paolini, M., Blautzik, J., Pogarell, O., Padberg, F., Rütther, T. (2013)

Modifications of human brain activity due to transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with nicotine dependence. Pharmacopsychiatry 46.

Padberg, F., Keeser, D., Aichert, D., Karch, S., Stamm B., Palm, U., Pogarell, O., Ludwig, H., **Zeren, A.**, Rütther, T.

Augmentation von Psychotherapie mit tDCS - Grundlagen und erste Erfahrungen. In: Abstract Book of the DGPPN Congress 2014. German Association for Psychiatry and Psychotherapy, Berlin, 2014.

Karch S, Reichenbach N, Keeser D, Ludwig H, **Zeren A**, Paolini M, Rauchmann B, Blautzik J, Pogarell O, Padberg F, Rütther T.

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in patients with nicotine dependance and its effect. 20th Human Brain Mapping Congress, June 2014, Hamburg, Germany.

Poster

Researchfestival der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie München 2016

Meißner D^{1*}, Rüther T^{1*}, Reichenbach N¹, Ludwig H¹, **Zeren A¹**, Karch S¹, Palm U¹, Paolini M², Ertl-Wagner B³, Padberg F^{1**}, Keeser D^{1,2**}

tDCS als Augmentation bei Rauchentwöhnungstherapie: eine Ruhenetzwerk-fMRT-Studie

Organisation for Human Brain Mapping OHBM Annual Meeting 2017

Daniel Keeser¹, Dominik Meißner², Tobias Rüther², N Reichenbach², H Ludwig², **Anna Zeren²**, Susanne Karch², Ulrich Palm², Temmuz Karali¹, Marco Paolini³, Birgit Ertl-Wagner³, Frank Padberg²

TDCS to augment nicotine withdrawal therapy – a multimodal neuroimaging study

13 Literaturverzeichnis

- Agboola, S.A., Coleman, T.J., Leonardi-Bee, J.A., McEwen, A., McNeill, A.D. (2010): Provision of relapse prevention interventions in UK NHS Stop Smoking Services. A survey. *BMC Health Serv Res* 10, 214.
- Ambrus, G.G., Al-Moyed, H., Chaieb, L., Sarp, L., Antal, A., Paulus, W. (2012): The fade-in--short stimulation--fade out approach to sham tDCS--reliable at 1 mA for naïve and experienced subjects, but not investigators. *Brain stimulation* 5, 499–504.
- Ambrus, G.G., Paulus, W., Antal, A. (2010): Cutaneous perception thresholds of electrical stimulation methods: comparison of tDCS and tRNS. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 121, 1908–1914.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF (Hrsg.) (2015): S3-Leitlinie Screnning, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums.
- Bandura, A. (1971): *Social Learning Theory*. General Learning Press.
- Batista, E.K., Klauss, J., Fregni, F., Nitsche, M.A., Nakamura-Palacios, E.M. (2015): A Randomized Placebo-Controlled Trial of Targeted Prefrontal Cortex Modulation with Bilateral tDCS in Patients with Crack-Cocaine Dependence. *IJNPPY* 18, pyv066.
- Batra, A. (2011): Treatment of tobacco dependence. *Deutsches Ärzteblatt international* 108, 555–564.
- Benowitz, N.L. (2008): Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clinical pharmacology and therapeutics* 83, 531–541.
- Berryhill, M.E. (2014): Hits and misses. Leveraging tDCS to advance cognitive research. *Front. Psychol.* 5.
- Bindman, L.J., Lippold, O.J., Redfearn, J.W.T. (1964): The Action of brief polarizing currents in the cerebral cortex of the rat during current flow and in the production of long-lasting after-effects. *J. Physiol*, 369–382.
- Boggio, P.S., Ferrucci, R., Rigonatti, S.P., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., Fregni, F. (2006): Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 249, 31–38.
- Boggio, P.S., Liguori, P., Sultani, N., Rezende, L., Fecteau, S., Fregni, F. (2009): Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neuroscience letters* 463, 82–86.

- Boggio, P.S., Rigonatti, S.P., Ribeiro, R.B., Myczkowski, M.L., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A., Fregni, F. (2008a): A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 11, 249–254.
- Boggio, P.S., Sultani, N., Fecteau, S., Merabet, L., Mecca, T., Pascual-Leone, A., Basaglia, A., Fregni, F. (2008b): Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug and alcohol dependence* 92, 55–60.
- Boggio, P.S., Zaghi, S., Villani, A.B., Fecteau, S., Pascual-Leone, A., Fregni, F. (2010): Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug and alcohol dependence* 112, 220–225.
- Borckardt, J.J., Bikson, M., Frohman, H., Reeves, S.T., Datta, A., Bansal, V., Madan, A., Barth, K., George, M.S. (2012): A Pilot Study of the Tolerability and Effects of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) on Pain Perception. *The Journal of Pain* 13, 112–120.
- Breslau, N., Fenn, N., Peterson, E.L.: Early smoking initiation and nicotine dependence in a cohort of young adults. *Drug & Alcohol Dependence* 33, 129–137.
- Breslau, N., Johnson, E.O., Hiripi, E., Kessler, R. (2001): Nicotine Dependence in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 58, 810.
- Brunoni, A.R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M.S., Rizzerio, B.G., Fregni, F. (2011): A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 14, 1133–1145.
- Cahill, K., Stevens, S., Perera, R., Lancaster, T. (2013): Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *The Cochrane Library* 0.
- Chaieb, L., Antal, A., Paulus, W. (2008): Gender-specific modulation of short-term neuroplasticity in the visual cortex induced by transcranial direct current stimulation. *Vis. Neurosci.* 25.
- Cinciripini, P.M., Hecht, S.S., Henningfield, J.E., Manley, M.W., Kramer, B.S. (1997): Tobacco Addiction: Implications for Treatment and Cancer Prevention. *J Natl Cancer Inst* 89, 1852–1867.
- Civai, C., Miniussi, C., Rumiati, R.I. (2015): Medial prefrontal cortex reacts to unfairness if this damages the self. A tDCS study. *Soc Cogn Affect Neurosci* 10, 1054–1060.
- CREUTZFELDT, O.D., FROMM, G.H., KAPP, H. (1962): Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental neurology* 5, 436–452.

- Datta, A., Bansal, V., Diaz, J., Patel, J., Reato, D., Bikson, M. (2009): Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation. Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain stimulation* 2, 201-207.e1.
- Dilling, H. (Hg.) (2014): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien. 9. Aufl., unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2014. Bern: Huber.
- Doll, R., Peto, R., Boreham, J., Sutherland, I. (2004): Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 328, 1519.
- Dundas, J.E., Thickbroom, G.W., Mastaglia, F.L. (2007): Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118, 1166–1170.
- Eissenberg, T. (2004): Measuring the emergence of tobacco dependence: the contribution of negative reinforcement models. *Addiction (Abingdon, England)* 99 Suppl 1, 5–29.
- Etter, J.F., Vu Duc, T., Perneger, T.V. (2000): Saliva cotinine levels in smokers and nonsmokers. *American journal of epidemiology* 151, 251–258.
- Fagerstrom, K.O. (1978): Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav* 3, 235–241.
- Falcone, M., Bernardo, L., Ashare, R.L., Hamilton, R., Faseyitan, O., McKee, S.A., Loughhead, J., Lerman, C. (2015): Transcranial Direct Current Brain Stimulation Increases Ability to Resist Smoking. *Brain stimulation*.
- Fecteau, S., Agosta, S., Hone-Blanchet, A., Fregni, F., Boggio, P., Ciraulo, D., Pascual-Leone, A. (2014): Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: a preliminary study. *Drug and alcohol dependence* 140, 78–84.
- Feesser, M., Prehn, K., Kazzer, P., Mungee, A., Bajbouj, M. (2014): Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Cognitive Control During Emotion Regulation. *Brain stimulation* 7, 105–112.
- Fertonani, A., Ferrari, C., Miniussi, C. (2015): What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* in press.
- Fiore, M.C., Jaén, C.R., Baker, T.B. (2008): Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respiratory care* 53, 1217–1222.

- Foerster, Á., Rocha, S., Wiesiolek, C., Chagas, A.P., Machado, G., Silva, E., Fregni, F., Monte-Silva, K. (2013): Site-specific effects of mental practice combined with transcranial direct current stimulation on motor learning. *Eur J Neurosci* 37, 786–794.
- Fonteneau, C., Mondino, M., Arns, M., Baeken, C., Bikson, M., Brunoni, A.R., Burke, M.J., Neuvonen, T., Padberg, F., Pascual-Leone, A., Poulet, E., Ruffini, G., Santarnecchi, E., Sauvaget, A., Schellhorn, K., Suaud-Chagny, M.-F., Palm, U., Brunelin, J. (2019): Sham tDCS: A hidden source of variability? Reflections for further blinded, controlled trials. *Brain stimulation* 12, 668–673.
- Frank, E., Wilfurth, S., Landgrebe, M., Eichhammer, P., Hajak, G., Langguth, B. (2010): Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. *Brain stimulation* 3, 58–59.
- Fregni, F., Boggio, P.S., Mansur, C.G., Wagner, T., Ferreira, M.J.L., Lima, M.C., Rigonatti, S.P., Marcolin, M.A., Freedman, S.D., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A. (2005): Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 16, 1551–1555.
- Fregni, F., Boggio, P.S., Nitsche, M.A., Marcolin, M.A., Rigonatti, S.P., Pascual-Leone, A. (2006a): Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disorders* 8, 203–204.
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A.C., Ferreira, Merari J L, Rocha, R.R., Natalle, L., Bravo, R., Rigonatti, S.P., Freedman, S.D., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A., Boggio, P.S. (2006b): A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism* 54, 3988–3998.
- Fregni, F., Liguori, P., Fecteau, S., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A., Boggio, P.S. (2008): Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry* 69, 32–40.
- Fregni, F., Thome-Souza, S., Nitsche, M.A., Freedman, S.D., Valente, K.D., Pascual-Leone, A. (2006c): A Controlled Clinical Trial of Cathodal DC Polarization in Patients with Refractory Epilepsy. *Epilepsia* 47, 335–342.
- Gandiga, P.C., Hummel, F.C., Cohen, L.G. (2006): Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117, 845–850.
- Gradl, S. (2014): Das Rauchfrei Programm: Jahresbilanz 2014.
- Grundmann, L., Rolke, R., Nitsche, M.A., Pavlakovic, G., Happe, S., Treede, R.-D., Paulus, W., Bachmann, C.G. (2011): Effects of transcranial direct current stimulation of the primary sensory cortex on somatosensory perception. *Brain stimulation* 4, 253–260.
- Hartje, W. (2006): *Klinische Neuropsychologie*: Thieme.

- Hartmann-Boyce, J., Stead, L.F., Cahill, K., Lancaster, T. (2013): Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2012 reviews. *Addiction* (Abingdon, England) 108, 1711–1721.
- Heatherton, T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C., Fagerström, K.-O. (1991): The Fagerström Test for Nicotine Dependence a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *British journal of addiction* 86, 1119–1127.
- Heimrath, K., Kuehne, M., Heinze, H.-J., Zaehle, T. (2014): Transcranial direct current stimulation (tDCS) traces the predominance of the left auditory cortex for processing of rapidly changing acoustic information. *Neuroscience* 261, 68–73.
- Heling, A.-K. (2009): Abhängigkeit von Addukten tabakspezifischer Nitrosamine in der Mundschleimhaut des Menschen von verschiedenen Genussformen des Tabaks, ihre Beeinflussung durch Ernährung, Alkohol und Chemopräventiva und die Überprüfung der Effekte an der Ratte. Dissertation. München.
- Hoch, E., Kröger, C.B. (2011): Nikotinabhängigkeit. In: Wittchen, H.-U., Hoyer, J. (Hg.): *Klinische Psychologie & Psychotherapie: Springer-Lehrbuch*, S. 767–782. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Hoch, E., Muehlig, S., Höfler, M., Lieb, R., Wittchen, H.-U. (2004): How prevalent is smoking and nicotine dependence in primary care in Germany? *Addiction* (Abingdon, England) 99, 1586–1598.
- Horvath, J.C., Carter, O., Forte, J.D. (2014): Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be). *Frontiers in systems neuroscience* 8, 2.
- Hughes, J.R. (1992): Tobacco withdrawal in self-quitters. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 60, 689–697.
- Hughes, J.R. (2007): Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 9, 315–327.
- Hummel, F. (2005): Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 128, 490–499.
- Iyer, M.B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., Wassermann, E.M. (2005): Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 64, 872–875.
- Jarvis, M.M., Tunstall-Pedoe, H., Feyerabend, C., Vesey, C., Saloojee, Y. (1987): Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. *Am J Public Health* 77, 1435–1438.
- Kang, N., Kim, R.K., Kim, H.J. (2019): Effects of transcranial direct current stimulation on symptoms of nicotine dependence: A systematic review and meta-analysis. *Addictive behaviors* 96, 133–139.

- Kelley, A.E. (2004): Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron* 44, 161–179.
- Kessler, S.K., Turkeltaub, P.E., Benson, J.G., Hamilton, R.H. (2012): Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation. *Brain stimulation* 5, 155–162.
- Kraft, A., Roehmel, J., Olma, M.C., Schmidt, S., Irlbacher, K., Brandt, S.A. (2010): Transcranial direct current stimulation affects visual perception measured by threshold perimetry. *Exp Brain Res* 207, 283–290.
- Kröger, C.B. (2007): Tabakkonsum und Tabakabhängigkeit: Fortschritte der Psychotherapie. Bd. 31. Göttingen: Hogrefe.
- Kuo, M.-F., Paulus, W., Nitsche, M.A. (2006): Sex differences in cortical neuroplasticity in humans. *Neuroreport* 17, 1703–1707.
- Lampert, T., Kuntz, B. (2014): Tabak- und Alkoholkonsum bei 11- bis 17-jährigen Jugendlichen. Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 57, 830–839.
- Lampert, T., von der Lippe, E., Müters, S. (2013): Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56, 802–808.
- Liebetanz, D., Koch, R., Mayenfels, S., König, F., Paulus, W., Nitsche, M.A. (2009): Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical Neurophysiology* 120, 1161–1167.
- Malaiyandi, V., Sellers, E.M., Tyndale, R.F. (2005): Implications of CYP2A6 genetic variation for smoking behaviors and nicotine dependence. *Clinical pharmacology and therapeutics* 77, 145–158.
- McFadden, J.L., Borckardt, J.J., George, M.S., Beam, W. (2011): Reducing procedural pain and discomfort associated with transcranial direct current stimulation. *Brain stimulation* 4, 38–42.
- McRobbie, H., West, O. (2013): Measuring craving for cigarettes: should we measure more than just craving? *Addiction (Abingdon, England)* 108, 1028–1030.
- Meng, Z., Liu, C., Yu, C., Ma, Y. (2014): Transcranial direct current stimulation of the frontal-parietal-temporal area attenuates smoking behavior. *Journal of Psychiatric Research* 54, 19–25.
- Middleton, E.T., Morice, A.H. (2000): Breath Carbon Monoxide as an Indication of Smoking Habit. *Chest* 117, 758–763.
- Mottillo, S., Fillion, K.B., Belisle, P., Joseph, L., Gervais, A., O'Loughlin, J., Paradis, G., Pihl, R., Pilote, L., Rinfret, S., Tremblay, M., Eisenberg, M.J. (2008): Behavioural interventions for

- smoking cessation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal* 30, 718–730.
- Mowrer, O. (1980): *Psychology of Language and Learning*. New York [etc.]: Plenum Press.
- Müller, V., Mucha, R.F., Ackermann, K., Pauli, P. (2001): Die Erfassung des Cravings bei Rauchern mit einer deutschen Version des "Questionnaire on Smoking Urges" (QSU-G). *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 30, 164–171.
- Nakamura-Palacios, E.M., de Almeida Benevides, Marcelo Campos, da Penha Zago-Gomes, M., de Oliveira, Roney Welinton Dias, Vasconcellos, V.F. de, de Castro, Lais Norberto Passos, da Silva, M.C., Ramos, P.A., Fregni, F. (2012): Auditory event-related potentials (P3) and cognitive changes induced by frontal direct current stimulation in alcoholics according to Lesch alcoholism typology. *Int. J. Neuropsychopharm.* 15, 601–616.
- Nitsche, M.A., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P.S., Fregni, F., Pascual-Leone, A. (2008): Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation* 1, 206–223.
- Nitsche, M.A., Doemkes, S., Karaköse, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W. (2007): Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of neurophysiology* 97, 3109–3117.
- Nitsche, M.A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W. (2003): Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Supplements to Clinical neurophysiology* 56, 255–276.
- Nitsche, M.A., Niehaus, L., Hoffmann, K.T., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W., Meyer, B.-U. (2004): MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115, 2419–2423.
- Nitsche, M.A., Paulus, W. (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology* 527 Pt 3, 633–639.
- Nitsche, M.A., Paulus, W. (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57, 1899–1901.
- O'Connell, N.E., Cossar, J., Marston, L., Wand, B.M., Bunce, D., Moseley, G.L., De Souza, Lorraine H (2012): Rethinking clinical trials of transcranial direct current stimulation: participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2mA. *PloS one* 7, e47514.
- Oldfield, R.C. (1971): The assessment and analysis of handedness the edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 97–113.
- Palm, U. (2013): Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain stimulation* 6, 690–695.

- Palm, U., Feichtner, K.B., Hasan, A., Gauglitz, G., Langguth, B., Nitsche, M.A., Keeser, D., Padberg, F. (2014): The Role of Contact Media at the Skin-electrode Interface During Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain stimulation* 7, 762–764.
- Palm, U., Keeser, D., Schiller, C., Fintescu, Z., Reisinger, E., Padberg, F., Nitsche, M. (2008): Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain stimulation* 1, 386–387.
- Pavlov, I.P., Gantt, W.H. (1928): *Lectures on conditioned reflexes: Twenty-five years of objective study of the higher nervous activity (behaviour) of animals*. New York: Liverwright Publishing Corporation.
- Pedron, S., Monnin, J., Haffen, E., Sechter, D., van Waes, V. (2014): Repeated transcranial direct current stimulation prevents abnormal behaviors associated with abstinence from chronic nicotine consumption. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 39, 981–988.
- Peto, R., Lopez, A.D., Boreham, J., Thun, M., Heath, C., Doll, R. (1996): Mortality from smoking worldwide. *British Medical Bulletin* 52, 12–21.
- Petrides, M., Pandya, D.N. (1999): Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *European Journal of Neuroscience* 11, 1011–1036.
- Pitcher, J.B., Ogston, K.M., Miles, T.S. (2003): Age and sex differences in human motor cortex input-output characteristics. *The Journal of physiology* 546, 605–613.
- Plewnia, C., Schroeder, P.A., Kunze, R., Faehling, F., Wolkenstein, L., Ward, L.M. (2015): Keep Calm and Carry On. Improved Frustration Tolerance and Processing Speed by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *PLoS ONE* 10, e0122578.
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., Paulus, W. (2007): Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain research bulletin* 72, 208–214.
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., Manfredi, M. (1998): Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 9, 2257–2260.
- Pripfl, J., Neumann, R., Köhler, U., Lamm, C. (2013): Effects of transcranial direct current stimulation on risky decision making are mediated by ‘hot’ and ‘cold’ decisions, personality, and hemisphere. *Eur J Neurosci* 38, 3778–3785.
- PURPURA, D.P., MCMURTRY, J.G. (1965): INTRACELLULAR ACTIVITIES AND EVOKED POTENTIAL CHANGES DURING POLARIZATION OF MOTOR CORTEX. *Journal of neurophysiology* 28, 166–185.

- Rigonatti, S.P., Boggio, P.S., Myczkowski, M.L., Otta, E., Fiquer, J.T., Ribeiro, R.B., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A., Fregni, F. (2008): Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *European Psychiatry* 23, 74–76.
- Roizenblatt, S., Fregni, F., Gimenez, R., Wetzel, T., Rigonatti, S.P., Tufik, S., Boggio, P.S., Valle, A.C. (2007): Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 7, 297–306.
- Russo, R., Wallace, D., Fitzgerald, P.B., Cooper, N.R. (2013): Perception of comfort during active and sham transcranial direct current stimulation: a double blind study. *Brain stimulation* 6, 946–951.
- Sass, H., Houben, I. (1998): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV. Übersetzt nach der vierten Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association. 2., verb. Aufl. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe, Verl. für Psychologie.
- Sauvaget, A., Trojak, B., Bulteau, S., Jiménez-Murcia, S., Fernández-Aranda, F., Wolz, I., Menchón, J.M., Achab, S., Vanelle, J.-M., Grall-Bronnec, M. (2015): Transcranial direct current stimulation (tDCS) in behavioral and food addiction. A systematic review of efficacy, technical, and methodological issues. *Front. Neurosci.* 9, 1389.
- Schulze, A., Lampert, T. (2006): Bundes-Gesundheitssurvey: Soziale Unterschiede im Rauchverhalten und in der Passivrauchbelastung in Deutschland.
- Schumann, A., Hapke, U., Rumpf, H.J., Meyer, C., John, U. (2000): Gesundheitsverhalten von Rauchern--Ergebnisse der TACOS-Studie. *Gesundheitswesen* 62, 275–281.
- Skinner, B.F. (1938): *The Behavior of Organisms. An Experimental Analysis*. Appelton-Century-Crofts, Inc.
- Smith, R.C., Boules, S., Mattiuz, S., Youssef, M., Tobe, R.H., Seršen, H., Lajtha, A., Nolan, K., Amiaz, R., Davis, J.M. (2015): Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia. A randomized controlled study. *Schizophrenia Research* 168, 260–266.
- Stagg, C.J., Nitsche, M.A. (2011): Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 17, 37–53.
- Stead, L.F. (Hg.) (2005): *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Tabakatlas (2015): *Tabakatlas Deutschland 2015*. Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers.
- Tiffany, S.T., Drobes, D.J. (1991): The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges Tiffany Drobes 1991. *British journal of addiction* 86, 1467–1476.

- Triebig, G. (2012): Biomonitoring in Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Orientierungshilfe für Betrieb, Praxis und Klinik : Schwerpunktthema Jahrestagung DGAUM 2011: Schwerpunktthema Jahrestagung DGAUM 2011. Heidelberg: Ecomed Medizin.
- Turi, Z., Ambrus, G.G., Ho, K.-A., Sengupta, T., Paulus, W., Antal, A. (2014): When size matters: large electrodes induce greater stimulation-related cutaneous discomfort than smaller electrodes at equivalent current density. *Brain stimulation* 7, 460–467.
- Vogeler, T., McClain, C., E. Evoy, K. (2016): Combination bupropion SR and varenicline for smoking cessation. A systematic review. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 1–11.
- West, R., Hajek, P., Stead, L., Stapleton, J. (2005): Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard. *Addiction* (Abingdon, England) 100, 299–303.
- Wray, J.M., Gass, J.C., Tiffany, S.T. (2013): A Systematic Review of the Relationships Between Craving and Smoking Cessation. *Nicotine & Tobacco Research* 15, 1167–1182.
- Xu, J., Fregni, F., Brody, A.L., Rahman, A.S. (2013): Transcranial direct current stimulation reduces negative affect but not cigarette craving in overnight abstinent smokers. *Frontiers in psychiatry* 4, 112.

14 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Anna Zeren, erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Akute Wirksamkeit und Verträglichkeit der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) zur Augmentation der kognitiven Verhaltenstherapie in der Behandlung der Tabakabhängigkeit: eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Pilotstudie

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in der gleichen oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Friedberg, 24.07.2020

(Ort, Datum)

Anna Zeren

(Unterschrift der Doktorandin)